T RUCH
J FULTON

FIZIOLOGIE MEDICALĂ ȘI BIOFIZICĂ

EDITURA MEDICALĂ

Fiziologie medicală
și
biofizică

Manual american de fiziologie

sub redacţia William H. Howell, Ph. D., M. D.
W. B. Saunders şi comp.
1896

Manual de fiziologie pentru studenţi în medicină şi medici

de William H. Howell, Ph. D., M. D., L. L. D.
W. B. Saunders şi comp.
1905

Manualul lui Howell de fiziologie

ediţia a 15-a
sub redacţia John F. Fulton, M. D.
W. B. Saunders Company
1946

Manual de fiziologie

Ediţiile a 16-a şi a 17-a
sub redacţia John F. Fulton, M. D.
W. B. Saunders Company
1949 şi 1955

Fiziologie medicală
și
biofizică

sub redacția

Theodore C. Ruch, Ph. D.

Profesor și membru al Consiliului executiv
Catedra de fiziologie și biofizică
Facultatea de medicină a Universității din Washington

și

John F. Fulton, M. D.

Profesor de istoria medicinei
Facultatea de medicină a Universității Yale

Ediția a 18-a
a
Manualului de fiziologie al lui Howell

Editura Medicală
București
1963

Traducere efectuată de Centrul de Documentare Medicală
al Ministerului Sănătății și Prevederilor Sociale — București

© 1960, by W. B. Saunders Company

Copyright under the International Copyright Union

Copyright, 1905, by W. B. Saunders and Company. Copyright 1907, 1909, 1911, 1913, 1915, 1918, 1921, 1924, 1927, 1930, 1936, 1940, 1946, 1949, and 1955, by W. B. Saunders Company.

All copyright renewals registered

All Rights Reserved. This book is protected by copyright. No part of it may be duplicated or reproduced in any manner without written permission from the publisher.

Made in the United States of America. Press of W. B. Saunders Company.

Library of Congress Catalog Card Number : 60—7 819.

Autori*

Donald H. Barron, Ph. D.

Professor of Physiology, Yale University School of Medicine

Rosemary Biggs, B. Sc., Ph. D., M. D.

Scientific Officer, Medical Research Council, Blood Coagulation Research Unit, Churchill Hospital, Oxford, England

John R. Brobeck, Ph. D., M. D.

Professor of Physiology, University of Pennsylvania School of Medicine

Alan C. Burton, Ph. D.

Professor of Biophysics, University of Western Ontario Faculty of Medicine

Loren D. Carlson, Ph. D.

Professor of Physiology and Biophysics, University of Washington School of Medicine

Paul F. Fenton, Ph. D.

Professor of Biology, Brown University

---

* Lista autorilor se publică în original deoarece unele titluri și grade universitare nu au corespondent în nomenclatura medicală din R.P.R.

Thomas R. Forbes, A. B., Ph. D.

Associate Professor of Anatomy and Associate Dean, Yale University School of Medicine

Raúl Hernández-Peón, M. D.

Director, Unit for Brain Research, Medical Center, Mexico City

David I. Hitchcock, Ph. D.

Associate Professor of Physiology, Yale University School of Medicine

Charles W. Hooker, Ph. D.

Professor of Anatomy, University of North Carolina

Alan Koch, Ph. D.

Research Instructor in Physiology and Biophysics, University of Washington School of Medicine

Robert B. Livingston, M. D.

Director of Basic Research, National Institute of Mental Health and National Institute of Neurological Diseases and Blindness, United States Public Health Service, Bethesda, Maryland; Lecturer in Anatomy and Physiology (Professor), University of California at Los Angeles Medical Center

John L. Patterson, Jr., M. S., M. D.

Research Professor of Medicine, Medical College of Virginia

Harry D. Patton, Ph. D., M. D.

Professor of Physiology and Biophysics, University of Washington School of Medicine

Theodore C. Ruch, Ph. D.

Professor and Executive Officer, Department of Physiology and Biophysics, University of Washington School of Medicine

Robert F. Rushmer, M. D.

Professor of Physiology and Biophysics, University of Washington School of Medicine; Senior Consultant, Madigan General Hospital, Fort Lewis, Washington

Jane A. Russell, Ph. D.

Associate Professor of Biochemistry, Emory University

Allen M. Scher, B. A., Ph. D.

Associate Professor of Physiology, University of Washington School of Medicine

Arnold L. Towe, B. A., Ph. D.

Assistant Professor of Physiology and Biophysics, University of Washington School of Medicine

Frank W. Weymouth, Ph. D.

Professor of Physiology, Emeritus, Stanford University; Professor of Physiological Optics, Los Angeles College of Optometry

J. Walter Woodbury, Ph. D.

Associate Professor of Physiology and Biophysics, University of Washington School of Medicine

Helen M. Payling Wright, B. Sc., Ph. D., L. M. S.S.A.

Research Assistant, University College Hospital, London

Allan C. Young, Ph. D.

Associate Professor of Physiology and Biophysics, University of Washington School of Medicine

Prefață la ediția a 18-a

Cartea de față, care a reprezentat timp de aproape trei sferturi de veac un factor important în învățămîntul medical, a primit în această ediție un titlu nou. Acest titlu nou a fost ales pentru a exprima convingerea autorilor că fiziologia trebuie dezvoltată și predată „în profunzime". O astfel de profunzime se realizează pornind de la datele derivate direct din disciplinele universitare, în special fizica, trecînd prin fiziologia clasică la fiziologia clinică. Prima din aceste două orientări este exprimată — întrucîtva inadecvat — prin adăugarea la titlu a cuvîntului „biofizică"; spunem inadecvat, deoarece psihologia, ca și fizica, chimia fizicală și matematica, devin din ce în ce mai importante pentru fiziologie.

Nu există nici un fel de incompatibilitate între scoaterea în evidență a datelor fundamentale și includerea unei fiziologii cu aspect mai mult clinic. Aceasta nu s-a realizat prin simpla adăugare la sfîrșitul fiecărui capitol a unor paragrafe de medicină clinică diluată. Dimpotrivă, fie că a fost vorba de o frază, de un paragraf sau de un capitol consacrat fiziopatologiei, criteriul nostru a fost următorul: poate fiziologia să clarifice starea patologică sau — invers — poate funcția anormală să arunce o lumină asupra fiziologiei normale? În această ediție se pune în mai mare măsură accentul asupra aplicațiilor clinice ale fiziologiei, însă spațiul limitat împiedică o prezentare completă și sistematică. Manuale întregi sînt consacrate fiziopatologiei și unii consideră, cu drept cuvînt, că primul curs nu poate cuprinde în mod adecvat atît fiziologia normală, cît și cea patologică. Chiar așa fiind, un asemenea curs cîștigă prin includerea parțială a fiziologiei clinice, iar studentul și medicul profită, la rîndul lor, de faptul că cele două discipline sînt alături una de cealaltă, și nu separate în timp și spațiu.

În ediția a 18-a am căutat să menținem o importantă caracteristică a edițiilor precedente și anume autoritatea pe care i-o conferă unei cărți atragerea unor autori proveniți din diverse laboratoare. În același timp am încercat să obținem o uniformitate a nivelului, a punctelor de vedere și a stilului prin refacerea sau revizuirea multor capitole excelente ale ediției a 17-a, de către un grup de autori provenind din medii geografice apropiate și printr-o preocupare mult mai mare pentru conținut și exprimare decît se obișnuiește în tratatele scrise de mai mulți autori. Ca urmare, trebuie să transmitem mulțumiri, atît colaboratorilor din

trecut, cît şi celor actuali, pentru că, deşi ocupaţi, şi-au făcut timp să redacteze o carte de prestigiu, indicată pentru studenţii în medicină. Aş mai vrea să exprim recunoştinţa mea faţă de profesorul John F. Fulton, nu numai pentru minunata moştenire ştiinţifică reprezentată de ediţia a 17-a a cărţii, dar şi pentru bunele sale sfaturi şi participare activă la planificarea şi executarea acestei ediţii.

Multe capitole au fost refăcute complet sau în mare parte. În această categorie intră aproape toate capitolele despre nervi, muşchi, reflexe şi sistemele motorii ale creierului; capitolele despre sînge, hemodinamică, ciclul cardiac, electrocardiogramă şi controlul debitului cardiac, precum şi capitolele despre respiraţie, cu excepţia unuia singur. Afară de aceasta, fiziologia renală a fost prezentată în lumina datelor noi, utilizînd terminologia şi concepţiile chimiei fizicale şi subliniind concepţiile despre transportul activ. Capitolele privind endocrinologia şi fiziologia reproducerii au fost temeinic revizuite în concordanţă cu progresele recente în aceste domenii. Toate capitolele, fie cele scrise din nou, fie cele revizuite, au fost imprimate în mod îngrijit de către Maryeva W. Terry, iar multe din figuri au fost desenate sau redesenate de Helen N. Halsey; autorii şi editorii le rămîn îndatoraţi.

Trei capitole excelente au fost scoase din ediţia prezentă, deoarece subiectul lor a trecut în patrimoniul biochimiei şi sînt tratate corespunzător în manualele acestei specialităţi. Pe de altă parte, s-au adăugat două capitole, unul de biofizică a membranei celulare şi altul privind neurofiziologia emoţiei. Aceste două capitole noi — situate la polii opuşi ai disciplinei fiziologiei şi anume analiza subcelulară şi integraţia fiziologică — denotă că fiziologia se dezvoltă şi se extinde într-adevăr rapid şi că ea datoreşte multe din progresele sale recente existenţei unei baze solide, pe care o constituie disciplinele universitare.

T. C. Ruch

Prefaţă la ediţia 1

Pentru întocmirea acestei cărţi autorul a încercat să respecte două principii călăuzitoare: primul se referă la importanţa simplităţii şi clarităţii în prezentarea faptelor şi teoriilor, iar al doilea, la tendinţa limitării judicioase a materialului selecţionat. Cu privire la cel de-al doilea principiu, orice specialist este la curent cu uluitorul număr de cercetări care au fost şi sînt publicate în fiziologie şi în ştiinţele strîns înrudite precum şi cu dificultatea unei juste evaluări a rezultatelor contradictorii. Cel care caută adevărul în orice problemă aflată în discuţie este deseori obligat să amîne tragerea unei concluzii, iar scriitorul, care încearcă să formuleze cunoştinţele noastre prezente despre o anumită parte a subiectului, este nevoit uneori să prezinte literatura aşa cum există în problema respectivă, lăsînd cititorul să facă deducţiile sale personale. Această ultimă metodă este, fără îndoială, cea mai satisfăcătoare şi cea mai indicată pentru tratatele de mari proporţii, întocmite pentru uzul specialiştilor sau al studentului avansat, dar pentru începători este absolut necesar să urmăm o altă cale. Cantitatea materialului şi discutarea detaliilor problemelor controversate trebuie încadrate în limite rezonabile. Autorul trebuie să-şi asume răspunderea selectării faptelor şi a sublinierii acelor concluzii care par să fie cele mai justificate prin experienţă şi observaţie. În ce priveşte materialul, este evident că delimitarea a ceea ce trebuie să oferim şi a ceea ce trebuie să omitem este o problemă de judecată şi de experienţă din partea scriitorului, dar subsemnatul sînt convins că reducerea necesară a materialului trebuie să se facă printr-un proces de eliminare, mai curînd decît prin condensare. Ultima metodă este adecvată pentru specialistul înzestrat cu un fond de cunoştinţe şi experienţă, dar este total neindicată pentru studentul începător. Pentru acesta din urmă, formulările scurte, sintetice, sînt deseori derutante sau, în cel mai bun caz, împiedică formarea unei imagini clare. Subiectele care îi sînt oferite trebuie să fie, într-o anumită măsură, finisate, dacă urmărim ca studentul să poată folosi noţiunile pe care şi le însuşeşte; aceasta înseamnă că tratarea domeniului larg al fiziologiei este posibilă — dacă se efectuează cu această intenţie — adoptînd exclusiv procedeul selecţiei şi al eliminării.

Faptele fundamentale ale fiziologiei, principiile şi modurile sale de raţionare nu sînt greu de înţeles. Obstacolul de care se loveşte cel mai

des studentul îl constituie complexitatea subiectului — adică numărul mare de fapte și teorii, mai mult sau mai puțin fără legătură între ele, care trebuie luate în considerație în cadrul unei discuții asupra structurii, fiziciii și chimiei unui organism atît de complex cum este corpul omului. Dar o dată ce s-a efectuat selecția faptelor și principiilor pe care este cel mai necesar să le cunoască studentul, formularea lor în condiții atît de clare, încît să fie înțelese de oricine posedă cunoștințe elementare de anatomie, fizică și chimie, nu mai prezintă nici o dificultate. Fără îndoială, modul de prezentare este factorul care asigură sau nu succesul unui tratat. Trebuie totuși să admitem că anumite capitole ale fiziologiei prezintă, tocmai în această perioadă a evoluției sale, dificultăți speciale pentru autorii de tratate. În ultimii ani, munca chimiștilor pe tărîmul digestiei și al nutriției a fost foarte amplă și, ca rezultat, teorii admise pînă acum fără discuție, au fost criticate și modificate, mai ales că progresele importante ale chimiei și fizicii teoretice au schimbat în mare măsură atitudinea și punctul de vedere al cercetătorilor fiziologi. Unele concepții anterioare au fost răsturnate și s-au acumulat multe date actualmente greu de formulat și de utilizat în explicația proceselor normale ale organismului viu. S-ar părea că, în unele probleme fundamentale ale metabolismului, cercetarea fiziologică a promovat rezultatele sale experimentale pînă la un punct în care — spre a obține în continuare progrese — este absolut necesar o cunoaștere mai adîncă a chimiei corpului. Desigur, lucrările cu caracter clinic care se raportează direct sau indirect la problemele fiziologiei au crescut considerabil în ultimul deceniu. Pe baza rezultatelor contradictorii ale acestor lucrări este dificil sau chiar imposibil să urmărești totdeauna tendința reală de dezvoltare. Cel mai bun lucru pe care îl poate îndeplini un manual în astfel de cazuri este să oglindească în modul cel mai clar posibil tendințele timpului.

Unii critici au susținut că numai faptele sau concluziile în privința cărora nu mai există nici un fel de divergențe de păreri trebuie prezentate studenților în medicină. Totuși, cei familiarizați cu problema înțeleg că lucrările scrise de pe această poziție conțin mult material care reprezintă compromisul îndoielnic al generațiilor trecute și că revizuirea este necesară la fel de frecvent pentru asemenea cărți, ca și pentru cele întocmite pe principii mai concesive. Așadar, nu există motiv valabil pentru ca un manual pentru studenții în medicină să aibă ca scop prezentarea exclusivă a concluziilor rezultate din controversele altor epoci și ignorarea integrală a datelor contemporane vii, atît de interesante și de importante, nu numai pentru fiziologie, dar pentru toate ramurile medicinei. Călăuzit de această idee, autorul s-a străduit să-l facă pe student să înțeleagă că fiziologia reprezintă un domeniu în creștere, care își lărgește permanent sfera de cunoștințe și își readaptează teoriile.

Este important ca studentul să-și însușească această concepție, în primul rînd pentru că este reală, iar în al doilea rînd, pentru că ea poate să-l scutească mai tîrziu de dezamăgire și neîncredere în știință, atunci cînd va recunoaște că multe din concluziile noastre nu reprezintă ultimul adevăr, ci numai un adevăr provizoriu, constituind doar achiziția optimă ce poate fi făcută pe baza datelor științifice de care dispunem. Pentru a sublinia acest fapt, ca și pentru a stimula interesul cititorilor, am introdus din loc în loc scurte rezumate istorice și numai pro-

blema spațiului ne-a împiedicat să utilizăm mai larg acest material. Totuși aceasta constituie o temă pe care profesorul o poate dezvolta cu folos. Anumite cunoștințe asupra evoluției treptate a convingerilor noastre actuale sînt utile pentru demonstrarea valorii permanente a lucrărilor experimentale, comparativ cu cele mai mult teoretice, precum și pentru a ne face să apreciem și să respectăm știința cîștigată atît de încet prin efortul generațiilor succesive de cercetători capabili.

Cîteva cuvinte trebuie consacrate referințelor bibliografice înserate în această carte. Este absolut evident că o bibliografie completă sau aproximativ completă nu este nici indicată, nici utilă, oricît de agreabil ar fi să acorzi fiecărui cercetător credit integral cu privire la rezultatele lucrărilor sale. Pentru a satisface însă pe cei care doresc să urmărească un anumit subiect mai amănunțit, am prezentat unele referințe și acestea au fost alese, de regulă, în vederea menționării acelor lucrări care cuprind ele însele o discuție și o bibliografie mai mult sau mai puțin extinsă; ocazional au fost citate referințe și asupra unor lucrări istoric importante sau asupra unor articole separate care cuprind dovezile experimentale ale unor concepții speciale.

W. H. Howell

Tabla de materii

Partea I

Pag.

Proprietăţile biofizice ale membranei celulare

Capitolul 1. Membrana celulară. Gradienţii ionici şi de potenţial şi transportul activ 29

J. Walter Woodbury

Potenţialele electrice şi concentraţiile ionice din muşchi . . 31
Forţele pasive care influenţează mişcările ionilor 35
Fenomenele electrostatice 41
Echilibrul ionic 47
Transportul activ de sodiu 50
Producerea şi menţinerea diferenţelor de concentraţii ionice şi potenţial 56

Partea a II-a

Nervii şi muşchii

Capitolul al 2-lea. Potenţialul de acţiune. Proprietăţile de transmisie şi excitabilitate ale membranelor celulare . . 69

J. Walter Woodbury şi Harry D. Patton

Fenomenele electrice în repaus şi în acţiune 72
Biofizica conducerii nervoase 85

Pag.

Capitolul al 3-lea. Proprietăţile speciale ale trunchiurilor şi căilor nervoase 112

Harry D. Patton

Metodele de comparare a proprietăţilor speciale . . . 112

Potenţialele într-un volum-conductor 133

J. Walter Woodbury

Proprietăţile căilor spinale 143

Capitolul al 4-lea. Muşchiul 149

J. Walter Woodbury şi *Theodore C. Ruch*

Modificările care însoţesc răspunsul muscular 151
Unitatea motorie şi gradarea activităţii musculare 165
Transmisia neuromusculară 168
Muşchiul cardiac şi muşchii netezi 175
Corelaţii clinice: boala unităţii motorii 180

Partea a III-a

Funcţiile motorii ale sistemului nervos

Capitolul al 5-lea. Reflexele spinale şi transmisia sinaptică . . 191

Harry D. Patton

Proprietăţile sinapsei 191
Analiza funcţiei sinaptice 193

Capitolul al 6-lea. Reglarea reflexă a mişcării şi posturii . . . 237

Harry D. Patton

Semnificaţia clinică a reflexelor 272

Capitolul al 7-lea. Secţiunea transversală a măduvei spinării la om. Natura controlului superior 278

Theodore C. Ruch

Consecinţele secţiunii transverse a măduvei spinării . . . 279
Natura controlului superior 281

Pag.

Capitolul al 8-lea. Controlul pontobulbar al posturii și orientării în spațiu 287

Theodore C. Ruch

Formațiunea reticulară și reflexul de întindere 289
Reflexele posturale (reacțiile statice) 292
Reflexele labirintice de accelerare 298

Capitolul al 9-lea. Sistemul nervos autonom 304

Harry D. Patton

Capitolul al 10-lea. Controlul superior al structurilor autonome. Hipotalamusul 322

Harry D. Patton

Capitolul al 11-lea. Scoarța cerebrală. Structura și funcțiile sale motorii 342

Theodore C. Ruch

Structura 343
Funcția motorie 352
Fiziologia clinică a sistemelor motorii 368

Capitolul al 12-lea. Ganglionii bazali și cerebelul 377

Theodore C. Ruch

Funcțiile motorii ale ganglionilor bazali 377
Cerebelul 387

Partea a IV-a

Funcțiile senzoriale ale sistemului nervos

Capitolul al 13-lea. Senzația somatică 405

Theodore C. Ruch

Descărcarea organului de simț 410
Simțurile somatice 418

Pag.

Capitolul al 14-lea. Baza nervoasă a senzaţiei somatice . . . 434

Theodore C. Ruch

Nervul periferic şi rădăcinile spinale 435
Căile senzoriale ale măduvei spinării 443
Sistemele senzoriale ale trunchiului cerebral 449
Talamusul şi scoarţa cerebrală 451

Capitolul al 15-lea Fiziopatologia durerii 467

Theodore C. Ruch

Durerea profundă 473
Durerea viscerală şi durerea referită 478

Capitolul al 16-lea. Gustul, mirosul şi senzaţia viscerală . . . 491

Harry D. Patton

Gustul 491
Mirosul 497
Senzaţia viscerală 501

Capitolul al 17-lea. Auzul şi calea auditivă 512

A. L. Towe şi *Theodore C. Ruch*

Auzul 512
Calea auditivă 534

Capitolul al 18-lea. Ochiul ca instrument optic 540

Frank W. Weymouth

Formarea unei imagini 541
Acomodaţia 546
Defectele şi anomaliile optice 550
Efectele optice ale altor factori 555
Principalele instrumente pentru examinarea ochiului . . . 558

Capitolul al 19-lea. Vederea 561

Theodore C. Ruch

Baza fotochimică a vederii 565
Baza nervoasă a funcţiei retinei 571
Acuitatea vizuală şi vederea de detaliu 578
Vederea colorată 584

Pag.

Capitolul al 20-lea. Vederea binoculară și căile vizuale centrale . 593

Theodore C. Ruch

Cîmpurile vizuale și vederea binoculară 595
Căile vizuale centrale 599

Partea a V-a

Scoarța cerebrală în general
Neurofiziologia comportamentului

Capitolul al 21-lea. Ariile de asociație și scoarța cerebrală în general. 611

A. L. Towe și *Theodore C. Ruch*

Activitatea electrică 612
Ariile de asociație 623
Agnozia, apraxia, afazia 631

Capitolul al 22-lea. Neurofiziologia emoției și a motivației . . 686

Theodore C. Ruch

Expresia exterioară a emoției 638
Aspectele interioare ale emoției . . 649
Surescitarea (starea de agitație) 654

Partea a VI-a

Proprietățile și constituienții sîngelui

Capitolul al 23-lea. Proprietățile generale ale sîngelui. Elementele figurate 659

Helen Payling Wright

Proprietățile generale ale sîngelui 660
Eritrocitele 668
Leucocitele 681
Trombocitele 686

Pag.

Capitolul al 24-lea. Chimia fizicală a sîngelui 692

David I. Hitchcock

Compoziţia chimică a sîngelui 693
Echilibrul osmotic 697
Echilibrul de membrană 698
Echilibrul gazelor din sînge 700
Echilibrul acidobazic 703
Proteinele sîngelui 713

Capitolul al 25-lea. Coagularea sîngelui 720

Rosemary Biggs

Fibrinogenul, trombina şi fibrina 721
Protrombina şi transformarea protrombinei în trombină . . 723
Tromboplastina sanguină 728
Calciul şi coagularea sîngelui 733
Contactul cu suprafaţa şi coagularea 733
Teoria coagulării şi testele funcţiei de coagulare 733
Inhibitorii naturali ai coagulării 736
Diverşi coagulanţi şi anticoagulanţi 738
Coagularea excesivă 739
Coagularea sîngelui şi hemostaza 739

Partea a VII-a

Circulaţia sîngelui şi a limfei

Capitolul al 26-lea. Fenomenele mecanice ale ciclului cardiac . . 745

Allen M. Scher

Fenomenele ciclului cardiac 752
Zgomotele cardiace 756

Capitolul al 27-lea. Componentele electrice ale ciclului cardiac . . 765

Allen M. Scher

Excitaţia inimii 773
Analiza electrocardiogramei 806

Pag.

Capitolul al 28-lea. Nutriția inimii 812

Circulația cardiacă 812
Metabolismul și nutriția inimii 821

Capitolul al 29-lea. Hemodinamica și fizica circulației 833

Allan C. Burton

Capitolul al 30-lea. Gradientul de presiune și pulsul în sistemul vascular 863

Donald H. Barron

Stabilirea gradientului de presiune 863
Presiunea arterială 872
Pulsul arterial 878
Presiunea venoasă 883
Pulsul venos 889

Capitolul al 31-lea. Reglarea vasomotorie 891

Donald H. Barron

Reglarea prin sistemul nervos 895
Reglarea chimică 905

Capitolul al 32-lea. Reglarea debitului cardiac 910

Robert F. Rushmer

Reglarea ritmului cardiac 912
Reglarea debitului sistolic 913
Răspunsul cardiovascular coordonat 921
Metode de măsurare a activității cardiace la om 924

Capitolul al 33-lea. Circulația sîngelui prin regiuni speciale . . 930

Fluxul sanguin prin plămîni 932
Fluxul sanguin prin ficat 936
Fluxul sanguin prin splină 939
Fluxul sanguin prin rinichi 941
Fluxul sanguin prin uter 942
Fluxul sanguin prin piele 945
Irigarea sanguină a mușchilor scheletali 947
Circulația sanguină prin creier 951

John L. Patterson Jr.

Pag.

Capitolul al 34-lea. Vasele capilare și limfatice 964

Circulația prin capilare 965
Vasele limfatice 979

Partea a VIII-a

Respirația

Capitolul al 35-lea. Anatomia și fizica respirației 989

Loren D. Carlson

Funcția mecanică 992
Lucrul mecanic respirator 999
Amestecul de gaze din plămîni 1005
Respirația artificială 1007

Capitolul al 36-lea. Transportul și schimburile gazoase 1010

Loren D. Carlson

Proprietățile gazelor și lichidelor 1011
Proprietățile aerului respirat 1013
Schimburile gazoase în plămîni 1016
Transportul O_2 și CO_2 1020
Schimburile gazoase din țesuturi 1024
Ecuații pentru schimburile gazoase 1026
Corelații clinice 1033

Capitolul al 37-lea. Reglarea nervoasă a respirației 1040

Allan C. Young

Mecanismele nervoase periferice 1041
Mecanismele nervoase centrale 1045
Geneza ritmului respirator 1052

Capitolul al 38-lea. Reglarea respirației 1060

Reglarea chimică a respirației 1060
Stimularea respirației în efort 1071

Partea a IX-a

Funcţia rinichiului şi lichidele corpului

Pag.

Capitolul al 39-lea. Rinichiul 1077

Alan Koch

Dinamica lichidelor 1083
Transportul tubular 1090
Integrarea funcţiilor tubulare 1108
Diureza 1109
Controlul endocrin al funcţiei renale 1109

Capitolul al 40-lea. Fiziologia lichidelor corpului 1113

Raúl Hernández-Peón

Distribuţie, compoziţie, determinare 1113
Aspecte de dinamică ale lichidelor corpului 1119
Balanţa lichidiană normală şi patologică 1127

Capitolul al 41-lea. Lichidul cefalorahidian 1133

Robert B. Livingston

Lichidul cefalorahidian ca element de susţinere a creierului . 1135
Corelaţiile lichidului intracranian 1140
Formarea şi reabsorbţia lichidului cefalorahidian 1143
Bariera hematoencefalică 1146

Partea a X-a

Sistemul digestiv şi sistemul urinar

Capitolul al 42-lea. Funcţiile generale ale sistemului digestiv . . 1153

Paul F. Fenton

Structură şi funcţiune 1154
Alimentele 1158
Enzimele 1159

Pag.

Secreţia şi absorbţia 1161
Motilitatea tractului digestiv 1164

Capitolul al 43-lea. Gura şi esofagul 1169

Paul F. Fenton

Glandele salivare 1169
Masticaţia 1172
Digestia salivară 1173
Deglutiţia 1173
Cardia 1175

Capitolul al 44-lea. Stomacul 1178

Paul F. Fenton

Secreţiile stomacului 1178
Controlul secreţiei gastrice 1183
Digestia gastrică 1187
Mişcările stomacului 1188
Absorbţia gastrică 1191

Capitolul al 45-lea. Intestinul subţire 1194

Paul F. Fenton

Secreţia externă a pancreasului 1195
Secreţiile intestinului subţire 1198
Bila 1200
Absorbţia în intestinul subţire 1202

Capitolul al 46-lea. Intestinul gros 1208

Paul F. Fenton

Mişcările colonului 1208
Secreţia intestinului gros 1213
Compoziţia materiilor fecale 1213
Microorganismele din tractul digestiv 1214

Capitolul al 47-lea. Vezica urinară 1216

Theodore C. Ruch

Partea a XI-a

Metabolismul

Pag.

Capitolul al 48-lea. Metabolismul energetic 1229

John R. Brobeck

Bilanțul energetic 1235

Capitolul al 49-lea. Reglarea schimburilor energetice 1252

John R. Brobeck

Reglarea ingestiei de alimente 1253
Reglarea activității motorii 1258
Reglarea temperaturii corpului 1262
Reglarea depozitării de energie 1276
Concluzii 1280

Capitolul al 50-lea. Metabolismul intermediar 1283

Metabolismul glucidic 1291
Metabolismul lipidelor 1298
Metabolismul proteinelor 1308

Partea a XII-a

Sistemul endocrin

Capitolul al 51-lea. Hormonii 1323

Jane A. Russell

Capitolul al 52-lea. Hipofiza 1330

Jane A. Russell

Adenohipofiza 1333
Neurohipofiza 1350

Pag.

Capitolul al 53-lea. Pancreasul 1357

Jane A. Russell

Insulina 1358
Glucagonul (factorul hiperglicemiant, HGF) 1372

Capitolul al 54-lea. Glandele suprarenale 1376

Jane A. Russell

Cortexul suprarenal 1377
Medulosuprarenala 1398

Capitolul al 55-lea. Glanda tiroidă 1411

Jane A. Russell

Capitolul al 56-lea. Glandele paratiroide 1430

Jane A. Russell

Partea a XIII-a

Reproducerea

Capitolul al 57-lea. Fiziologia reproducerii la sexul feminin . . 1441

Thomas R. Forbes

Ovarul şi hormonii săi 1443
Ciclul menstrual 1447
Ovulaţia 1453
Ciclul vital al ovarelor 1458
Graviditatea 1459
Mecanismul transportului de spermatozoizi 1464
Cîteva acţiuni suplimentare ale hormonilor sexuali feminini . 1464
Inactivarea hormonilor sexuali 1465
Fiziologia musculaturii uterine 1466
Fiziologia vaginului 1468
Dezvoltarea şi funcţia glandelor mamare 1468

Capitolul al 58-lea. Reproducerea la sexul masculin 1474

Charles W. Hooker

INDEXUL ALFABETIC 1497

Partea I

Proprietăţile biofizice ale membranei celulare

Capitolul 1

Membrana celulară Gradienţii ionici şi de potenţial şi transportul activ

J. Walter Woodbury

Potenţialele electrice şi concentraţiile ionice din muşchi

Înregistrarea intracelulară
Concentraţiile ionice din muşchi
Factorii care influenţează difuziunea de ioni prin membrane
Factorii pasivi
Transportul activ
Rezumat

Forţele pasive care influenţează mişcările ionilor

Gradientul de concentraţie
Difuziune
Gradient şi flux
Membrana celulară
Permeabilitate
Structura membranei
Gradientul voltajului

Fenomenele electrostatice

Sarcina electrică
Intensitatea cîmpului electric
Potenţialul electric sau voltajul
Gradientul voltajului
Membrana celulară cu rol de condensator
Conductori
Izolatori
Capacitate
Capacitatea membranei celulare
Neutralitatea sarcinii
Capacitatea de încărcare a membranei cu rol de condensator

Echilibrul ionic

Potenţialul electrochimic
Ecuaţia Nernst
Ionii de potasiu
Ionii de clor
Ionii de sodiu

Transportul activ de sodiu

Influxul de sodiu
Experienţe cu sodiu marcat
Efluxul de sodiu
Necesităţile de energie pentru transportul activ de sodiu
Schimburile active sodiu-potasiu
Schema ipotetică a schimburilor sodiu-potasiu

Producerea şi menţinerea diferenţelor de concentraţii ionice şi de potenţial

Menţinerea distribuţiilor ionice printr-o pompă de sodiu-potasiu
Starea de echilibru („steady state")
Distribuţia ionilor de potasiu
Distribuţia ionilor de sodiu
Generarea potenţialului de membrană cu ajutorul unei pompe de sodiu-potasiu
Starea tranzitorie
Faza tranzitorie lentă la celule
Factori care determină potenţialul stării de echilibru (repaus)
Factori care determină volumul celular
Eritrocitele
Calcularea potenţialului de echilibru
pH-ul intracelular
Transportul activ al ionilor de hidrogen
pH-ul intern şi volumul celular.

Orice ţesut animal, cum ar fi muşchiul sau creierul, este constituit dintr-un grup de celule şi dintr-o soluţie care cuprinde aceste celule: lichidul interstiţial. Plasma celulară sau lichidul intracelular şi lichidul interstiţial sînt similare; ambele lichide se compun, în mare măsură, din apă şi ambele au un număr aproximativ egal de particule dizolvate pe unitatea de volum. Limita dintre lichidul intracelular şi cel interstiţial este, pentru obiectivele acestui studiu, considerată ca fiind un strat neapos subţire (100 Ångstromi), căruia i s-a dat denumirea aici de membrană electrică, deoarece natura sa a fost stabilită mai ales în urma unor măsurători electrice. Deosebirile dintre lichidul intracelular şi cel interstiţial sînt mai evidente decît asemănările lor. Acest capitol se ocupă de două din aceste deosebiri: 1) Concentraţiile ionice sînt diferite. Concentraţiile de sodiu (Na^+) şi clor (Cl^-) sînt mult mai mari în lichidul interstiţial decît în cel intracelular. Pentru potasiu (K^+) situaţia este inversă: concentraţia acestuia este mai mare în lichidul intracelular decît în cel interstiţial (vezi tabelul 1). 2) Există o diferenţă de potenţial electric între lichidul intracelular şi cel interstiţial. În celulele muşchiului scheletal, această diferenţă de potenţial este aproximativ de 90 mV (0,09 V).

Deoarece aceste diferenţe mari de concentraţie şi potenţial apar de o parte şi de alta a membranei electrice subţiri a celulei, este întemeiat să presupunem că această membrană joacă un rol important în menţinerea diferenţelor menţionate. Două proprietăţi ale membranei celulare sînt în mare măsură răspunzătoare de concentraţia constatată şi de diferenţele de potenţial: 1) Ionii difuzează prin membrană cu o fracţiune minimă a vitezei cu care ei difuzează prin apă. Bariera care se opune difuziunii este probabil rezultatul structurii membranei, care este formată din straturi subţiri, alternative, de lipide şi proteine. În majoritatea membranelor celulare, viteza de difuziune a Na^+ este mult mai redusă decît viteza de difuziune a K^+ şi Cl^-. 2) Energia care rezultă din metabolism este utilizată de celule pentru a transporta Na^+ în afara celulei şi K^+ în interiorul celulei. Aceste mişcări ionice echilibrează, în medie, difuziunea ionului Na^+ în celulă şi a ionului K^+ în afara celulei. Transportul activ de Na^+ şi K^+ menţine concentraţia intracelulară de Na^+ la valori scăzute şi aceea de K^+ intracelular la valori ridicate.

În general, rolul membranei electrice în funcţia celulară constă în reglarea schimbului de substanţe între celulă şi mediul înconjurător al

acesteia. Membrana are o astfel de structură încît pătrunderea substanţelor nutritive în celulă şi ieşirea din celulă a substanţelor consumate se realizează destul de uşor, în timp ce substanţe necesare pentru funcţia celulară, fie din interiorul, fie din exteriorul celulei, nu se încrucişează decît cu mare greutate. Date fiind funcţiile foarte importante ale membranei celulare electrice în reglarea schimbului de ioni şi a altor substanţe, o descriere a proprietăţilor sale reprezintă un început util pentru un studiu de fiziologie. Transferul substanţelor neionizate* nu este discutat în lucrarea de faţă. Obiectul acestui capitol îl constituie permeabilitatea şi transportul activ de ioni prin membrană şi consecinţele acestor mişcări ionice. Aceste noţiuni, aşa cum vor fi dezvoltate în lucrare, sînt necesare pentru înţelegerea multor fenomene fiziologice:

1) activitatea electrică a celulelor nervoase şi musculare şi procesele de transmitere sinaptică (capitolele al 2-lea, al 3-lea, al 4-lea, al 5-lea);

2) distribuţia de ioni şi apă între diferitele compartimente lichidiene ale corpului (capitolul al 40-lea) şi reglarea pH-ului interstiţial şi intracelular (capitolul al 24-lea);

3) rolul transportului ionic activ în procesele de secreţie şi absorbţie ale tractului gastrointestinal şi în formarea urinii de către rinichi (capitolul al 39-lea).

În acest capitol vor fi expuse mai întîi principalele idei cu privire la originile diferenţelor de concentraţie şi potenţial de membrană. Apoi va fi prezentată dezvoltarea progresivă a concepţiilor actuale cu privire la originile acestor diferenţe de potenţial şi de concentraţie, iar acolo unde va fi necesar, vor fi succint revăzute principiile fizice şi chimice care stau la baza lor. În sfîrşit, vor fi discutate şi două aspecte mai puţin evidente şi mai speculative, totuşi importante, ale mişcărilor ionice prin membranele celulare: reglarea volumului celular şi a pH-ului intracelular. Majoritatea concepţiilor prezentate în acest capitol au fost elaborate în ultimii 15 ani, în mare măsură datorită eforturilor lui A. L. Hodgkin şi colaboratorilor săi de la Cambridge [8, 9]. În plus, există numeroase articole de reviste [2, 3, 5, 6, 17] şi simpozioane [15, 18] cu privire la diferitele aspecte ale acestei probleme.

Potenţialele electrice şi concentraţiile ionice din muşchi

După cum s-a afirmat mai sus, în acest capitol vor fi discutate două caracteristici evidente ale celulelor: marea diferenţă dintre concentraţiile ionice şi marea diferenţă de potenţial electric dintre interiorul celulei şi lichidul interstiţial. Aceste fapte sînt cunoscute de mai multe decenii. Datorită însă perfecţionării metodelor electrofiziologice şi introducerii metodelor cu substanţe marcate radioactiv, s-au realizat recent progrese în ceea ce priveşte înţelegerea acestor fenomene. Au fost efectuate măsurători suficient de exacte şi delicate şi s-au precizat ideile cu privire la mecanismul fenomenelor respective. Una din aceste metode, şi anume aceea a măsurătorilor potenţialului de membrană, este descrisă aci succint pentru a permite formarea unei imagini mai con-

* Substanţele care nu au o sarcină electrică, sînt deseori numite „neionizate".

crete a fenomenelor la care ne referim. Metodele cu substanţe marcate radioactiv vor fi descrise în paginile următoare.

Înregistrarea intracelulară. Figura 1 este o diagramă schematică, care arată cum poate fi măsurată direct şi suficient de exact diferenţa de potenţial electric dintre interiorul şi exteriorul celulei. Tehnica acestei măsurători a fost perfecţionată de Ling şi Gerard [14]. Dintr-un tub de sticlă subţiat la un capăt se confecţionează un ultramicroelectrod *, care

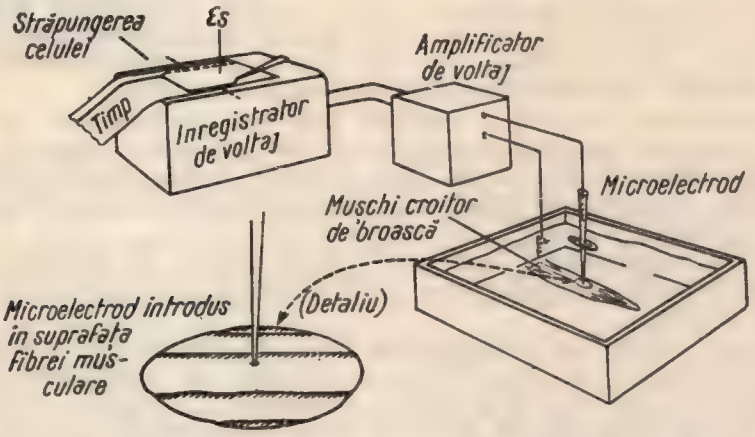


Fig. 1. — Înregistrare intracelulară. Diagramă schematică a unui dispozitiv experimental pentru măsurarea diferenţelor electrice de potenţial de membrană. Muşchiul croitor al unei broaşte este disecat liber şi prins în interiorul unei camere cu fundul de ceară *(dreapta)*, umplută cu o soluţie fiziologică (Ringer). Un microelectrod capilar este ţinut în poziţie verticală deasupra muşchiului cu ajutorul unui micromanipulator (nu apare în figură). Legătura electrică este făcută la microelectrod şi cameră cu ajutorul unor spirale de sîrmă de argint clorurat. Diferenţa de potenţial dintre vîrful microelectrodului şi mediul lichid este amplificată şi arătată ca o funcţie de timp de către aparatul de înregistrat. Cînd electrodul pătrunde prin membrana celulară (săgeata din *stînga*), peniţa se deflectează brusc, indicînd astfel un potenţial de membrană ε_s. Desenul central reprezintă imaginea mărită a electrodului introdus prin membrana unei singure celule, pentru a arăta că vîrful electrodului (0,5μ) este mult mai mic decît diametrul fibrei musculare (100μ).

se umple cu o soluţie concentrată de KCl. Dacă vîrful electrodului nu depăşeşte aproximativ un micron, el poate fi introdus transversal prin membrana celulară a unei fibre musculare, fără să producă vreo lezare decelabilă a membranei. Orice electrod care ar avea un vîrf mai mare decît cel menţionat va da loc la lezări apreciabile ale membranei, determinînd scăderea potenţialului măsurat. Potenţialul vîrfului microelectrodului, cînd se află în soluţia care înconjură muşchiul, este considerat ca fiind punctul zero. Cînd microelectrodul înaintează spre suprafaţa muşchiului, potenţialul electrodului nu se modifică pînă cînd vîrful nu pă-

* Această denumire este în conformitate cu convenţiile histologilor, dimensiunile vîrfului fiind cu puţin sub limita vizibilităţii unui microscop obişnuit.

trunde printr-o membrană celulară. În acel moment (săgeata din fig. 1), potențialul scade brusc la —90 mV (interior negativ) și se menține la această valoare atît timp cît electrodul se află în celulă. Acest potențial de membrană este numit, în mod obișnuit, potențial de repaus („resting potential"), dar în lucrarea de față se va utiliza denumirea de potențial de echilibru („steady potential" ε_s), ε fiind derivat din forța electromotrice. Potențialele de echilibru ale membranelor în diferite țesuturi măsurate variază între aproximativ —20 mV și —100 mV, dar producerea lor, transportul activ de Na^+, este probabil același în toate țesuturile.

Concentrațiile ionice din mușchi. Termenul de „lichid extracelular" se referă la toate lichidele care nu se află în interiorul celulelor. În această categorie intră sîngele, limfa, lichidul cefalorahidian etc. „Lichidul interstițial" este lichidul care se află în contact direct cu celulele țesutului și de aceea cunoașterea concentrațiilor de ioni din acest lichid este necesară pentru studiul fenomenelor de membrană. Concentrațiile de ioni din lichidul interstițial diferă în oarecare măsură de cele din plasma sanguină, deoarece plasma conține o concentrație apreciabilă de proteină ionizată. Totuși, concentrațiile de ioni din lichidul interstițial pot fi calculate pe baza concentrațiilor măsurate în sînge, dacă concentrațiile proteinelor plasmatice și sarcinile lor sînt cunoscute.

Tabelul 1

Potențialele și concentrațiile aproximative ale ionilor în „steady state" în celulele musculare ale mamiferelor și în lichidul interstițial *

Lichidul interstițial		*Lichidul intracelular*		$\frac{[ion]_e}{[ion]_i}$	$\frac{60}{Z}\log\frac{[ion]_e}{[ion]_i}$ (mV.)
[ion] μM./cm³		[ion] μM./cm³			$\varepsilon ion =$
Cationi		Cationi			
Na^+	145	Na^+	12	12,1	65
K^+	4	K^+	155	1/39	—95
H^+	$3{,}8 \times 10^{-5}$	H^+	13×10^{-5}	1/3,4	—32
pH	7,43	pH	6,9		
alții	5				
Anioni		Anioni			
Cl^-	120	Cl^-	3,8**	31,6	—90
HCO_3^-	27	HCO_3^-	8	3,4	—32
alții	7	A^-	155		
Potențial	0	—90 mV		31,6**	—90

* Linia dublă verticală reprezintă membrana.
** Calculat pe baza potențialului membranei, utilizînd ecuația Nernst.
i = intracelular; *e* = interstițial.

Coloanele din stînga ale tabelului 1 cuprind concentrațiile aproximative ale ionilor mai importanți din lichidul interstițial al mamiferelor. Concentrațiile intracelulare sînt evaluate pe baza unei analize chimice a unei mase cunoscute de țesut și pe baza unei măsurători a fracțiunii de lichid tisular care se află în spațiul interstițial. Cantitatea totală a fiecărui ion din lichidul interstițial se obține deci înmulțind concentrația interstițială cu volumul fracțional.

Această cantitate este apoi scăzută din cantitatea totală de ioni din masa de țesut, pentru a se obține cantitatea de ioni din lichidul intracelular. Concentrația intracelulară reprezintă raportul dintre cantitatea de ioni și cantitatea de lichid din celule. Coloanele din mijloc ale tabelului 1 arată concentrația ionilor mai importanți din lichidul intracelular al mușchilor scheletali la mamifere. Deși concentrațiile intracelulare diferă considerabil de la un țesut la altul, aspectul electrolitic al mușchiului este destul de reprezentativ.

Rezumînd conținutul tabelului 1, putem spune că lichidul interstițial are concentrații înalte de ioni Na^+ și Cl^-; lichidul intracelular are concentrații înalte de ioni K^+ și conține anioni organici necunoscuți (A^-). Coloanele din dreapta vor fi explicate într-una din paginile următoare.

Factorii care influențează difuziunea de ioni prin membrane. *Factorii pasivi.* Datorită mișcării lor întîmplătoare, moleculele individuale ale unei substanțe în soluție se amestecă în mod continuu (difuzează). Dacă concentrația substanței dizolvate este mai mare într-o regiune decît în alta adiacentă, moleculele se vor mișca în ambele sensuri, dar există o tendință evidentă a substanței de a difuza din regiunea cu concentrație mai mare spre regiunea cu concentrație mai scăzută. Astfel, Na^+ și Cl^- tind să difuzeze în interiorul celulelor, iar K^+ și A^- tind să difuzeze în afara celulelor. Viteza de difuziune a acestor substanțe prin membrană nu este în funcție numai de diferența de concentrație, ci și de ușurința cu care ele trec prin membrană. De fapt, membrana celulară limitează apreciabil viteza cu care substanțele difuzează prin ea.

Dacă substanța este ionizată, potențialul de membrană influențează de asemenea viteza de difuziune a substanței prin membrană. Acest efect se produce deoarece o diferență de potențial de membrană presupune că sarcinile electrice sînt separate prin membrana celulară. Acest fapt rezultă din definiția obișnuită a diferenței de potențial între două puncte: activitatea de transportare a unei sarcini pozitive de la un punct la celălalt, activitate efectuată împotriva forțelor electrice. Pentru transportarea unei sarcini prin membrană nu este efectuată nici o activitate electrică, dacă sarcinile electrice sînt separate de către membrană. Aceste sarcini separate (în interior negative) exercită o forță asupra oricărui ion din membrană. Această forță tinde să împingă cationii (+) în interiorul celulei, iar anionii (—) în afara celulei, adică orice cation ce pătrunde prin membrană este atras de sarcinile negative de pe partea internă a membranei.

Ionii K^+ tind să difuzeze în afara celulei, datorită concentrațiilor lor interne ridicate, dar, pe de altă parte, ei tind să difuzeze în interiorul celulei, datorită sarcinilor electrice separate de către membrană. Aceste două tendințe se anulează aproape, însă nu complet, una pe cealaltă, astfel încît există o ușoară tendință a ionului K^+ de a difuza în afara celulei. Un argument similar este valabil pentru Cl^-, dar în acest caz tendința ionului Cl^- de a difuza în interiorul celulei, datorită concentrației sale interstițiale ridicate, este echilibrată cu exactitate de către tendința forțelor electrice de a împiedica pătrunderea în celulă a ionului Cl^- încărcat cu sarcină negativă. Deoarece nu există o difuziune netă a ionului Cl^- prin membrană, concentrațiile interioare și exterioare ale ionului Cl^- sînt în echilibru.

Transportul activ. Situaţia este cu totul diferită pentru Na^+ şi A^-, la care atît diferenţa de concentraţie, cît şi cea de potenţial acţionează în acelaşi sens. Există o tendinţă puternică a ionilor A^- de a difuza în afara celulei şi a ionului Na^+ de a difuza spre interiorul acesteia. Se crede însă că membrana este aproape impermeabilă pentru A^- şi mult mai puţin permeabilă pentru Na^+ decît pentru K^+. Totuşi există o imigrare constantă de Na^+ spre interiorul celulelor. În ciuda acestei imigrări, concentraţia internă de Na^+ se menţine la valori scăzute în celulele vii. De aceea trebuie să existe în celulă un mecanism care să transporte Na^+ în afara celulei, aproximativ cu o viteză egală cu aceea cu care intră în celulă. Deoarece trebuie efectuată o activitate pentru transportarea ionului Na^+ dintr-o regiune cu o concentraţie scăzută în altă regiune cu o concentraţie ridicată, şi de la un potenţial electric mai scăzut la un altul mai ridicat, se trage concluzia că energia derivată din metabolismul celular este utilizată pentru transportarea ionului Na^+ în afara celulei.

Se cunosc puţine date cu privire la felul cum energia metabolică este folosită pentru a scoate ionul Na^+ afară din celulă. Se ştie că eliminarea unui ion Na^+ este de obicei însoţită de preluarea de către celulă a unui ion K^+. Acest proces este deseori menţionat ca fiind un transport activ de Na^+, o pompă de Na^+—K^+ sau, mai simplu, o pompă de Na^+. Cuvîntul „pompă" denotă că este nevoie de energie metabolică. *Transport activ* este un alt termen utilizat pentru acest proces. Legătura dintre absorbţia de K^+ şi eliminarea de Na^+ explică uşorul dezechilibru existent în distribuţia ionului K^+; difuziunea netă spre exterior a ionului K^+ este echilibrată prin pomparea în interior a ionului Na^+. Potenţialul de membrană ia naştere, deoarece membrana este mult mai permeabilă pentru K^+ decît pentru Na^+ şi deoarece pompa Na^+—K^+ menţine concentraţia internă de Na^+ la o valoare scăzută. Ionii K^+ ar difuza în afara celulei mai repede decît ar difuza ionii K^+ în interiorul celulei, dacă nu ar exista un potenţial de membrană; ionii K^+ difuzînd în afară, lasă în urmă ionii A^- şi astfel încarcă membrana cu o sarcină electrică.

Rezumat. Factorii care influenţează mişcările ionilor prin membrană, consideraţi din punct de vedere dimensional, se prezintă sub forma unei forţe per mol de ioni. Este greu de conceput că o diferenţă în concentraţie ar exercita o forţă asupra moleculelor dizolvate, dar este relativ uşor să admitem că potenţialul de membrană exercită o forţă asupra moleculelor încărcate electric din membrană. Au fost menţionate patru forţe care dirijează fluxul de ioni prin membrană: 1) diferenţele de concentraţie de o parte şi de alta a membranei; 2) structura membranei celulare ca forţă de frecare ce întîrzie procesul; 3) diferenţele de potenţial de membrană; 4) transportul activ de Na^+—K^+. În continuare, acest capitol este consacrat discutării acestor forţe, legăturii dintre ele şi rolului pe care îl deţin în funcţionarea celulei.

Forţele pasive care influenţează mişcările ionilor

Gradientul de concentraţie. *Difuziune.* Toate moleculele unei soluţii, atît din solvit, cît şi din solvent, se mişcă în sensuri întîmplătoare, ciocnindu-se cu alte molecule. Energia cinetică medie a moleculelor, care se atribuie acestei mişcări întîmplătoare, este direct proporţională cu tempe-

ratura absolută. Mişcarea întîmplătoare a moleculelor are loc în aşa fel, încît viteza cu care ele difuzează în afara unui volum redus este proporţională cu concentraţia [moli(M)/litru sau milimoli/cm³] substanţei din volumul redus. Chiar într-o soluţie în care concentraţia unei substanţe este constantă peste tot, o moleculă găsită la un moment dat într-o anumită regiune poate fi găsită mai tîrziu în oricare altă regiune. Acest proces de amestecare a particulelor solvitului (şi solventului) se numeşte difuziune.

Gradient şi flux. Într-o soluţie în care concentraţia unei substanţe diferă de la o regiune la alta, va exista o mişcare netă (flux; **M**) a particulelor solvitului din regiuni cu concentraţie mai mare spre regiuni cu concentraţie mai mică, deoarece numărul de molecule pe secundă care părăsesc regiunea cu concentraţie înaltă este mai mare decît acela al moleculelor care intră în această regiune. Difuziunea unei substanţe din regiuni cu concentraţie mai mare în altele cu concentraţie mai mică este analogă curentului de apă al unui rîu. Viteza fluxului apei este proporţională cu panta curentului: cu cît panta este mai abruptă, cu atît curentul de apă va curge mai rapid. Apa curge direct în jos, adică în direcţia pantei celei mai abrupte; o substanţă difuzează „la vale", în direcţia „pantei celei mai abrupte". Valoarea pantei celei mai abrupte sau viteza de schimbare a concentraţiei şi direcţia acestei pante abrupte constituie un vector. Acest vector este numit *gradient de concentraţie*, prescurtat „grad [S]". Parantezele pătrate sînt utilizate pentru indicarea concentraţiei de substanţă inclusă în ele; astfel, [S] arată concentraţia substanţei S (indicată de obicei sub forma μM./cm³).

Orice cantitate care variază în funcţie de distanţă are un gradient care poate fi calculat în orice punct. Dacă concentraţia creşte o dată cu mărirea distanţei, atunci grad [S] este pozitiv. Totuşi există un flux net în sens opus; astfel, fluxul net al lui [S] ($\mathbf{M}_S$) este proporţional cu —grad [S] (fig. 2 *a*). Pentru un gradient de concentraţie dat, $\mathbf{M}_S$ depinde de uşurinţa cu care moleculele substanţei S se mişcă prin solvent; cu cît această mişcare are loc mai uşor (cu cît este mai mică rezistenţa la frecare), cu atît fluxul este mai mare. Unitatea de măsură a uşurinţei de mişcare este numită *constanta de difuziune* (D). De aceea, $\mathbf{M}_S = -\mathbf{D}_S$ grad [S]. Deci fluxul net al lui S (M./cm²/sec.) este dat de produsul dintre constanta de difuziune a acelei substanţe (D_S, în cm²/sec.) şi gradientele de concentraţie ale substanţei S (în M./cm³·cm sau M./cm⁴).

Prezenţa membranei celulare într-un sistem simplifică foarte mult descrierea difuziunii unei substanţe, deoarece toate substanţele dizolvate difuzează prin membrană mult mai încet decît prin apă, încît timpul de difuziune în apă poate fi, de obicei, neglijat (fig. 2 *b*). Cu alte cuvinte, concentraţiile unei substanţe din lichidul interstiţial şi din lichidul intracelular sînt aproape constante, chiar dacă există un flux net de substanţă prin sistem. Mai precis, viteza de difuziune a unei substanţe prin membrană este atît de mică, încît un gradient de concentraţie de o valoare neglijabilă în mediile apoase este suficient pentru a aduce substanţa pînă la nivelul membranei cu aceeaşi rapiditate cu care difuzează prin membrană. De aceea, viteza de pătrundere a unei substanţe depinde de proprietăţile membranei şi de gradientul de concentraţie a substanţei din membrană. Deoarece membrana este o structură subţire şi fixă, iar gra-

dientul de concentraţie din soluţii este neglijabil, gradientul de concentraţie mediu prin membrană este obţinut, cu o oarecare aproximaţie, împărţind diferenţa de concentraţie dintre lichidul interstiţial şi cel intracelular la grosimea membranei (δ). Astfel, în membrană, grad $[S]_m = ([S]_o - [S]_i)/\delta$. Indicele „m" este utilizat pentru a arăta valoarea unei cantităţi în *m*embrană; indicele „o" (pentru exteriorul* celulei) reprezintă valoarea din lichidul interstiţial, iar indicele „i" (pentru *i*nteriorul celulei),

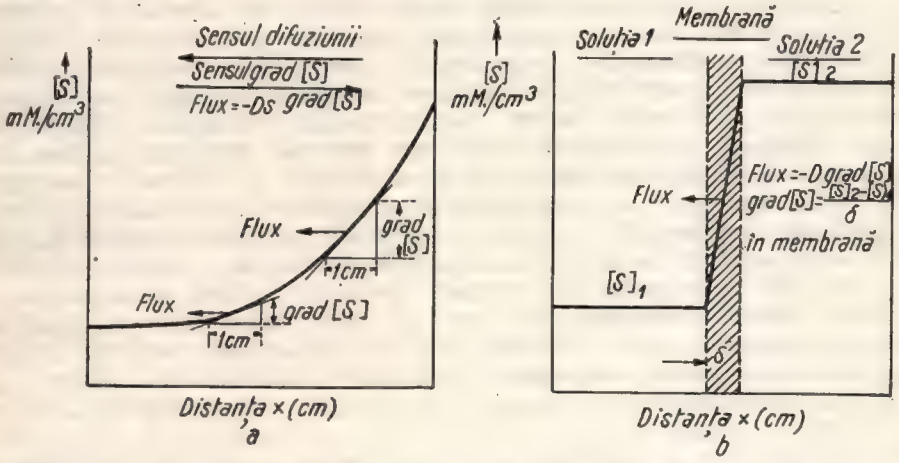


Fig. 2. — Gradientul de concentraţie şi flux într-o singură dimensiune. a) graficul de concentraţie a unei substanţe [S] faţă de distanţă într-un sistem apos unicompartimentat. [S] creşte de la stînga la dreapta; în consecinţă, difuziunea netă a lui [S] este de la dreapta la stînga. Viteza de difuziune este proporţională cu gradientul de concentraţie; grad [S], adică fluxul = —Ds grad [S], unde Ds este constanta de difuziune. Grad [S] este definit, într-o singură dimensiune, ca panta lui [S], curba x, după cum s-a arătat; *b*) o membrană subţire împarte sistemul în două compartimente. Se presupune că S difuzează mult mai încet prin membrană decît prin mediile apoase de ambele părţi. De aceea grad [S] în apă este aproape zero, iar grad [S] de o parte şi de alta a membranei are o valoare ridicată. Gradientul mediu al lui [S] în membrană este diferenţa lui [S] de o parte şi de alta a membranei ($[S]_2 - [S]_1$), împărţită la grosimea membranei δ. Grad [S] este mai mare dacă δ este subţire, dar fluxul este mic, deoarece Ds este atît de mic în membrană.

valoarea din lichidul intracelular. Astfel, $[S]_o$ reprezintă concentraţia substanţei S în lichidul interstiţial.

Membrana celulară. Gradientul de concentraţie a unei substanţe poate fi considerat ca o forţă care tinde să pună substanţa în mişcare. Viteza de mişcare a substanţei S este însă determinată nu numai de grad [S], ci şi de rezistenţa de frecare la care este supus fluxul. Rezistenţa reprezintă a doua din forţele menţionate mai sus ca exercitînd o influenţă asupra mişcării unei substanţe. Într-un ţesut, rezistenţa faţă de fluxul substanţelor este situată în cea mai mare parte în membrana celulară şi în imediata sa vecinătate. De aceea, structura membranei şi diferitele meca-

* În limba engleză, „outside", de unde şi prescurtarea „o" (N. trad.).

nisme prin care o substanţă poate străbate această membrană sînt importante.

Permeabilitate. Influxul net (M_S) prin membrană se calculează destul de simplu cu ajutorul următoarei ecuaţii (vezi fig. 2 *b*):

$$M_S = -D_S \text{ grad } [S]_m = -(D_S/\delta)([S]_i - [S]_o) = P_S([S]_o - [S]_i) \quad (1)$$

Raportul D_S/δ este numit *permeabilitatea* membranei faţă de substanţa S (P_S). D_S reprezintă constanta de difuziune a lui S în membrană. P_S depinde numai de proprietăţile membranei şi ale substanţei. Permeabilitatea reprezintă deci un criteriu de măsurare a uşurinţei cu care o substanţă poate pătrunde în membrană; adică, cu cît este mai mare permeabilitatea, cu atît forţa de frecare exercitată de membrană asupra substanţei este mai mică. Cu alte cuvinte, ecuaţia (1) arată că fluxul net al unei substanţe (numărul de moli care pătrund în celulă pe secundă prin 1 cm^2 de membrană, minus numărul de moli pe cm^2/sec. care părăsesc celula) este egal cu constanta de permeabilitate, care marchează diferenţa dintre concentraţiile externe şi interne ale substanţei. Într-un muşchi scheletal de amfibie, permeabilitatea membranei celulare faţă de ionii K^+ (P_K) este de aproximativ 10^{-6} cm/sec., pe cînd P_{Na} este de aproximativ 2×10^{-8} cm/sec. Permeabilitatea faţă de K^+ a unui strat de apă de aceeaşi grosime cu aceea a membranei (100 Ångstromi) este de aproximativ 10 cm/sec. sau de 10 milioane ori mai mare decît P_K a membranei celulare. Acest raport arată eficacitatea extremă a membranei celulare de a limita fluxul de ioni.

Structura membranei [4, 5, 6, 16, 17]. Membrana electrică a celulei constă probabil din cîteva straturi alternative de lipide şi proteine. În stratul de lipide, moleculele lungi şi subţiri sînt aşezate foarte strîns, unele lîngă altele, cu axele lor lungi dispuse paralel şi orientate perpendicular faţă de membrană. Stratul de lipide este bimolecular; terminaţiile nepolare ale moleculelor de lipide sînt opuse. Structura membranei constă probabil dintr-un strat bimolecular de lipide, prins între două straturi monomoleculare de proteine. Straturile de proteine sînt legate de lipide la extremităţile lor polare. Membrana este alcătuită probabil dintr-o unitate (85 Ångstromi) sau două unităţi (170 Ångstromi) de straturi lipidoproteinice [4, 16]. Lipidele sînt hidrofobe şi pare puţin probabil ca apa sau substanţele solubile în apă să pătrundă în membrană într-o regiune în care stratul de lipide este compact.

Avînd în vedere această structură probabilă a membranei, problema care se pune este de a explica, nu permeabilitatea scăzută a membranei faţă de substanţe solubile în apă, ci faptul pătrunderii în general. Substanţele lipidosolubile pătrund probabil în membrană prin dizolvarea lor în substanţa membranei. Datele existente sugerează că ionii şi alte substanţe străbat membrana fie prin unul, fie prin ambele mijloace de mai jos:

1) Membrana este perforată, conţinînd pori umpluţi cu apă, care au un diametru mic (aproximativ 3 Ångstromi). Ionii ar putea difuza destul de rapid prin aceşti pori. Limitarea fluxurilor este pusă pe seama numărului relativ redus de pori pe unitate de suprafaţă de membrană şi a efectelor restrictive ale porilor. Membrana este aproximativ de 100 de ori mai permeabilă faţă de K^+ decît faţă de Na^+. Această diferenţă reprezintă unul din motivele pe baza căruia se presupune că diametrul porilor

este de 3 Ângstromi [17], cifră intermediară între diametrele hidratate ale K^+ (2,2 Ângstromi) şi Na^+ (3,4 Ângstromi).

2) Există o moleculă specială lipidosolubilă, *transportoare* (şi care probabil este o fosfatidă), limitată la membrană, care se combină cu precădere cu anumiţi ioni. Un ion din lichidul interstiţial se poate combina cu această moleculă transportoare la suprafaţa exterioară a membranei; complexul transportor de ioni ar putea difuza prin membrană pe suprafaţa interioară. Ionul s-ar putea apoi disocia de molecula transportoare, intrînd în lichidul intracelular. A devenit din ce în ce mai necesar să se admită existenţa unei molecule transportoare, pentru a putea explica atît transportul pasiv (difuziunea), cît şi transportul activ de ioni şi de alte substanţe. Felul exact în care ionii străbat membrana nu este cunoscut, dar pentru mişcările pasive acest lucru nu are importanţă. Cînd transportul este pasiv, fluxul net este aproximativ proporţional cu gradul de concentraţie a ionului de o parte şi de alta a membranei celulare; concepţia cu privire la permeabilitate îşi menţine valabilitatea.

Gradientul voltajului. Forţele electrice influenţează de asemenea viteza cu care ionii străbat o membrană sau se mişcă într-o soluţie. Pentru o substanţă neîncărcată electric (neionizată) într-o soluţie fără flux, singura forţă pasivă care tinde să determine mişcarea solvitului este gradientul de concentraţie. Totuşi, dacă particulele din soluţie sînt încărcate cu electricitate, difuziunea lor poate fi influenţată şi de forţe electrice şi, invers, difuziunea lor poate genera un voltaj. Mai precis, gradienţii de voltaj, ca şi gradienţii de concentraţie, exercită anumite forţe asupra particulelor încărcate electric din soluţie. Mecanismul prin care gradienţii de voltaj pot influenţa difuziunea ionilor este foarte uşor de înţeles, ţinînd seama de forţele care acţionează asupra unui ion ce străbate o membrană relativ impermeabilă.

Figura 3 este o diagramă a unei porţiuni de membrană simplificată, care se află între lichidul interstiţial şi intracelular. Această membrană ipotetică a fost concepută cu orificii sau pori, situaţi din loc în loc. Diagrama trebuie utilizată numai ca un adjuvant al gîndirii, nu ca o reprezentare a unei membrane reale, deoarece schema este mult prea simplă. Totuşi, ea este utilă pentru descrierea gradienţilor de voltaj generaţi prin difuziunea ionilor.

Porii din membrană sînt consideraţi suficient de mari pentru a permite trecerea cu uşurinţă a ionilor K^+ şi Cl^-, dar suficient de mici pentru ca ionii Na^+ ceva mai mari să nu poată trece decît cu multă dificultate; cu alte cuvinte, P_K şi P_{Cl} sînt mai mari decît P_{Na}. (Deşi Na are o greutate atomică mai mică decît K, ionii Na^+ sînt mai mari decît ionii K^+ şi Cl^- în soluţie, deoarece ionii Na^+ se combină cu mai multe molecule de apă, adică sînt mai hidrataţi). Ionii voluminoşi A^- sînt consideraţi a fi prea mari pentru a difuza; adică $P_A = 0$. Concentraţia fiecărei specii de ioni în lichidul interstiţial şi intracelular este arătată din punct de vedere calitativ în fig. 3 de mărimea simbolului său din marginea dreaptă şi stîngă. Chiar dacă se presupune că nu există nici o diferenţă de potenţial (nici o sarcină nu este separată) de o parte şi de alta a membranei la un moment dat, un voltaj va fi generat imediat după aceea prin difuziunea ionilor K^+ şi Cl^- de-a lungul gradienţilor lor de concentraţie. Apariţia acestui potenţial se datoreşte faptului că ionii K^+, care străbat cu uşurinţă membrana, difuzează în afara celulei prin pori, în timp ce ionii

Cl^- difuzează în interior. În cele ce urmează, va fi descrisă numai comportarea ionilor, K^+, dar nu trebuie să uităm că ionii Cl^- dau loc la aceleaşi efecte. Oriunde este menţionată difuziunea spre exterior a ionului K^+, difuziunea spre interior a ionului Cl^- va produce aproape acelaşi efect.

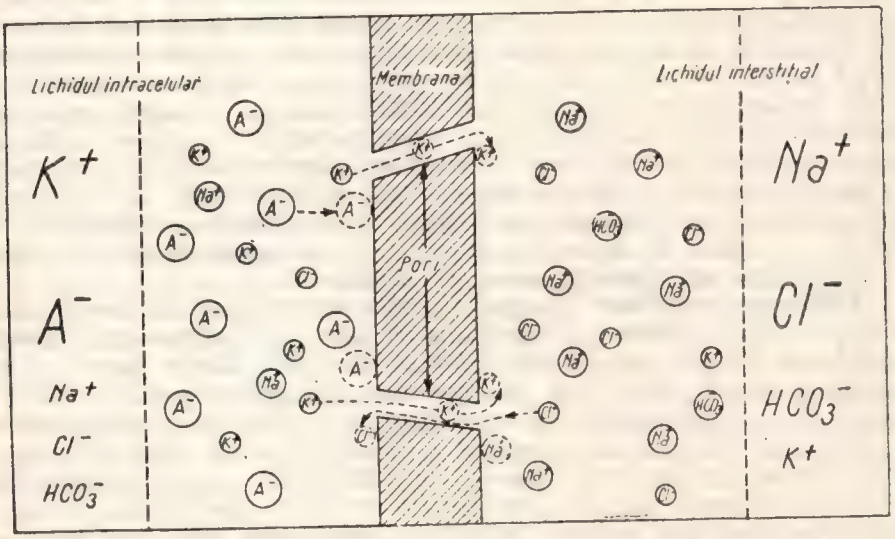


Fig. 3. — Dezvoltarea potenţialului de membrană pe baza unui gradient ionic de concentraţie. Diagrama unui sistem lichid intracelular — membrană — lichid interstiţial. Membrana prezentată are unele proprietăţi, dar nu pe toate, ale unei membrane celulare adevărate. Membrana ipotetică este străbătută de pori, care au astfel de dimensiuni, încît ionii K^+ şi Cl^- pot trece prin ea cu uşurinţă, ionii Na^+ cu greutate, iar A^- nu pot trece de loc. Mărimea simbolurilor din coloanele din dreapta şi stînga arată concentraţiile relative ale ionilor în lichidele care înconjură membrana. Săgeţile punctate şi cercurile punctate arată drumul parcurs de K^+, A^-, Na^+ şi Cl^-, în timp ce K^+ sau Cl^- trec printr-un por. Străbaterea porului de către un K^+ sau Cl^- se face în urma unei ciocniri între K^+ sau Cl^- şi moleculele de apă (nu sînt reprezentate în figură), ceea ce-i conferă lui K^+ sau Cl^- energia cinetică necesară şi-i imprimă direcţia cuvenită. Un A^- sau Na^+, care nu poate străbate membrana, este lăsat în urmă cînd un K^+ sau un Cl^- difuzează printr-un por. Deoarece K^+ este mai concentrat în partea stîngă decît în cea dreaptă, mai mulţi ioni K^+ vor difuza de la stînga la dreapta, decît de la dreapta la stînga; situaţia este inversă pentru Cl^-. De aceea partea dreaptă a membranei se încarcă cu sarcină pozitivă (K^+, Na^+), iar suprafaţa stîngă negativ (Cl^-, A^-). Lichidele care se află mai departe de membrană sînt neutre din punct de vedere electric, datorită atracţiei dintre sarcinile + şi —. Sarcinile separate prin membrană se află foarte aproape de aceasta, datorită atracţiei lor.

Să urmărim succesiunea faptelor pe măsură ce fiecare ion K^+ difuzează în afara celulei. Deşi ionii K^+ sînt particule încărcate electric, mişcarea lor spre exterior nu poate fi însoţită de o mişcare corespunzătoare a ionilor A^- şi nici nu este posibil ca un număr egal de Na^+ să migreze spre interior în schimbul ionilor K^+ care ies în afară. Astfel, ionii K^+ ajung singuri pe partea exterioară a membranei şi nu sînt înlocuiţi în

interiorul celulei de ionii Na^+. În consecinţă, regiunea din exteriorul celulei primeşte o sarcină net pozitivă, în timp ce interiorul celulei se încarcă negativ. Deoarece sarcinile cu semn opus se atrag unele pe altele, ionii K^+ în exces din exterior sînt atraşi de ionii A^- în exces care au rămas în interiorul celulei. De aceea, sarcinile electrice în exces se află în imediata vecinătate a membranei, aşa cum se arată în fig. 3. Trebuie notat că, în ciuda atracţiei electrice între ionii K^+ şi A^-, mişcarea ionilor K^+ înapoi spre interiorul celulei este împiedicată de gradientul de concentraţie a ionilor K^+, care exercită asupra acestora o forţă de împingere spre exterior. Difuziunea spre exterior a ionilor K^+, datorită gradientului de concentraţie, separă sarcinile negative de cele pozitive şi generează astfel un cîmp electric. Acest cîmp electric întîrzie difuziunea spre exterior a ionilor K^+ (sau a oricărui alt cation) şi accelerează difuziunea lor spre interior. Orice ion încărcat cu sarcină electrică pozitivă din membrană (fig. 3) este acţionat de sarcinile pe care le separă membrana. Sarcinile pozitive de pe suprafaţa externă a membranei exercită o forţă de împingere spre interior asupra ionilor pozitivi de pe membrană; sarcinile negative de pe suprafaţa interioară a acesteia exercită asupra acestor ioni o forţă în plus de atracţie spre interior.

Deoarece difuziunea unei singure specii de ioni prin membrană dă naştere la propria sa forţă de întîrziere, şi anume cîmpului electric, procesul este autofrenator şi eventual se va realiza o stare de echilibru, în care fluxul spre exterior va egaliza fluxul spre interior (fluxul net spre exterior este zero). În starea de echilibru, tendinţa ionilor K^+ de a difuza spre exterior, care rezultă din valoarea mare a lui $[K^+]_i$, este echilibrată exact de către tendinţa lor de difuzare spre interior, care este rezultatul existenţei cîmpului electric din membrană. Deoarece ionii K^+ din interiorul celulei sînt mai concentraţi, ei vor pătrunde prin pori în membrană, ca rezultat al mişcării lor întîmplătoare, mult mai frecvent decît ionii K^+ din exterior. Totuşi, un cation care, venind din interior, pătrunde printr-un por trebuie să aibă multă energie cinetică pentru a se mişca prin membrană, împotriva forţei cîmpului electric care tinde să întîrzie această mişcare. Invers, datorită lui $[K^+]_o$ scăzut, numai puţini ioni K^+ vor putea pătrunde prin pori din exterior, dar aproape toţi ionii care o vor putea face, îşi vor continua drumul prin pori ajutaţi de cîmpul electric. Deoarece multe din cunoştinţele noastre actuale asupra funcţiei membranei celulare au fost obţinute prin măsurători privind caracteristicile electrice ale membranei, sînt necesare unele cunoştinţe asupra cîtorva principii de electricitate pentru a putea înţelege mai uşor funcţia membranei.

Fenomenele electrostatice

Sarcina electrică. Ca şi masa, sarcina electrică este o proprietate fundamentală a materiei. Există două feluri de sarcini desemnate în mod arbitrar ca pozitive (+) (protoni) şi negative (—) (electroni). Sarcinile electrice cu acelaşi semn se resping, iar sarcinile cu semn contrar se atrag unele pe altele. Deoarece fiecare atom conţine unul sau mai mulţi electroni şi un număr egal de protoni, numărul total de sarcini electrice

într-un obiect macroscopic este extrem de mare, însă o încărcătură netă nu există de loc sau în măsură foarte mică. Puternica atracţie reciprocă a sarcinilor diferite este suficientă pentru a asigura neutralitatea electrică în orice obiect, dacă nu există alte forţe (de exemplu mecanice sau chimice) care să acţioneze pentru a separa sarcinile şi a le menţine separate. Unitatea de măsură obişnuită a sarcinilor electrice este coulombul. Un coulomb reprezintă sarcina a $6{,}25 \times 10^{18}$ electroni. Deci, sarcina unui electron este de $1{,}6 \times 10^{-19}$ coulombi. Forţa dintre sarcini trebuie înţeleasă ca un sistem în care toate sarcinile sînt ţinute într-o poziţie fixă în vid (sau aer). Forţele neelectrice sînt necesare pentru a menţine sarcinile despărţite şi statice.

Intensitatea cîmpului electric. Forţa (F) de atracţie sau respingere a două sarcini electrice (q_1 şi q_2) este dată de legea lui Coulomb:

$$F = K\ (q_1 q_2 / r^2)$$

unde K este o constantă determinată de unităţile alese, iar r distanţa dintre acestea. Dacă q se măsoară în coulombi, r în metri şi F în newtoni (1 kg-m/sec.^{2}), atunci $K = 9 \times 10^9$ jouli-metri pe coulomb^2. Forţa se exercită în sensul liniei care uneşte cele două sarcini. Respingerea este definită ca o forţă pozitivă, iar atracţia ca o forţă negativă.

Intensitatea cîmpului electric (E) într-un punct este definită ca forţa electrică ce se poate exercita asupra unei unităţi cu sarcină electrică pozitivă, situată în acel punct (fig. 4). Cu alte cuvinte, cîmpul electric este forţa electrică pe unitate de sarcină. Existenţa unui cîmp electric invariabil în orice punct din spaţiu înseamnă că sarcinile electrice cu semn opus au fost separate. Astfel, singura modalitate de generare a unui cîmp electric o constituie separarea sarcinilor pozitive de cele negative cu ajutorul unei forţe neelectrice. Aceste sarcini separate se atrag unele pe altele şi totodată atrag sau resping orice altă sarcină apropiată. Cîmpul electric al oricărui punct reprezintă un mijloc adecvat de specificare a forţelor electrice care acţionează într-o regiune. Totuşi E este un vector, adică are mărime şi direcţie. Un mijloc mai simplu de a descrie cîmpul electric constă în calcularea potenţialului electric, adică a unei cantităţi care are numai mărime.

Potenţialul electric sau voltajul. Datorită forţei de atracţie dintre sarcinile electrice pozitive şi cele negative, este necesar un lucru mecanic pentru separarea lor. Acest lucru mecanic se defineşte prin forţa înmulţită cu distanţa în direcţia în care a acţionat această forţă. Deoarece lucrul mecanic efectuat depinde numai de mărimea forţei şi de distanţa parcursă, el este o cantitate care poate fi măsurată. *Potenţialul electric sau voltajul (ε) unui anumit punct este cantitatea de lucru mecanic efectuată împotriva forţelor electrice şi care este necesară pentru transportarea unei unităţi de sarcină pozitivă (1 coulomb) pînă la un punct situat la o mare distanţă.* Cu alte cuvinte, voltajul sau potenţialul reprezintă energia potenţială pe unitatea de sarcină. Diferenţa de potenţial dintre cele două puncte A şi B în fig. 4 este $\varepsilon_{AB} = \varepsilon_A - \varepsilon_B$ şi reprezintă lucrul mecanic necesar pentru deplasarea unei sarcini +1 de la

B la A. Dacă distanța r_A este mai mică decît distanța r_B, trebuie efectuat un lucru mecanic pentru deplasarea unei sarcini de la B la A, iar potențialul este pozitiv. Dacă se efectuează un lucru mecanic de către sarcină (acest lucru s-ar întîmpla dacă +q ar fi înlocuit de o sarcină negativă), potențialul este negativ.

Deoarece lucrul mecanic este egal cu forța înmulțită cu distanța parcursă în direcția forței, lucrul mecanic efectuat în timpul deplasării sarcinii +1 de la B la A pe parcursul P_2 (BA'A) este același cu cel efectuat în cursul deplasării de la B la A'. Deoarece A'A este un arc de cerc centrat în +q, forța este totdeauna perpendiculară pe direcția de mișcare și nici un lucru mecanic nu este necesar în mișcarea de la A' spre A. Astfel lucrul mecanic efectuat pentru deplasarea sarcinii +1 de-a lungul unei traiectorii oarecare, cum ar fi P_2 în fig. 4, este identic cu cel necesar pentru deplasarea pe oricare altă traiectorie, de exemplu P_1 și P_3. Numai deplasarea în sens radial necesită un lucru mecanic, astfel încît voltajul depinde numai de distanțele r_A și r_B. Din acest motiv — pentru faptul că lucrul mecanic în scopul deplasării unei sarcini este independent de traiectorie — este necesară concepția despre potențial.

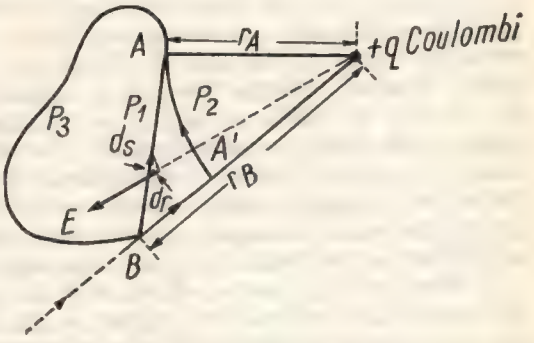


Fig. 4. — Voltajul și diferența de voltaj în apropierea unei sarcini fixe de +q coulombi. E este forța, datorită sarcinii + q, asupra unei sarcini de + 1 coulomb în orice punct. E are o direcție radială spre exterior și $E = K\,(q/r^2)$; distanța de la +q la oricare punct este r; dr este o deplasare scurtă în direcție radială, pornind de la +q. S este distanța parcursă de o sarcină +1 de-a lungul oricărei traiectorii între B și A (P_1, P_2, P_3); dS reprezintă o deplasare mică de-a lungul oricărei traiectorii. Voltajul în punctul B (ε_B) este lucrul mecanic necesar pentru a aduce o sarcină + 1 de la o distanță mare pînă la punctul B; $\varepsilon_B = Kq/r_B$ Diferența de voltaj (ε_{AB}) între A și B este lucrul mecanic necesar pentru a deplasa o sarcină + 1 de la B la A. $\varepsilon_{AB} = \varepsilon_A - \varepsilon_B$. Deoarece lucrul mecanic este efectuat numai cînd + 1 se mișcă în sens radial, lucrul mecanic necesar pentru deplasarea de la B la A este același, indiferent de traiectoria urmată (P_1, P_2, P_3). De-a lungul traiectoriei P_2 (BA'A) tot lucrul mecanic este efectuat de-a lungul lui BA' (radial); nici un lucru mecanic nu este efectuat de-a lungul A'A.

Astfel ε_{AB} depinde numai de r_A și r_B.

În exemplul din figura 4, potențialul dintre A și B (ε_{AB}) este foarte ușor de calculat de-a lungul BA'A. Forța (E) pe o unitate de sarcină pozitivă, pe orice distanță parcursă (r) de la q, este $E = K\,(q/r^2)$. Lucrul mecanic efectuat ($d\varepsilon$) pentru deplasarea unității de sarcină pozitivă pe o distanță radială (dr) este $d\varepsilon = -Edr$. Este utilizat semnul negativ (—), deoarece r este măsurat în afara lui q și deoarece lucrul mecanic este efectuat de sarcină în cursul deplasării sale într-o direcție +r. Rezultatul este o scădere a voltajului. Lucrul mecanic total efectuat asupra sarcinii pe măsură ce se deplasează de la B la A este

$$\varepsilon_{AB} = \int_{r_B}^{r_A} -Edr = \int_{r_B}^{r_A} -K\frac{q}{r^2}\,dr = Kq\left(\frac{1}{r_A} - \frac{1}{r_B}\right)$$

Potențialul punctului A este obținut luînd $r_B = \infty$. Deoarece $1/\infty = 0$, $\varepsilon_A = Kq/r_A$; de exemplu $K = 9 \times 10^9$ jouli-metri/coulomb^2, și dacă $q = 10^{-12}$

coulombi (1 micromicrocoulomb), $r_A = 0{,}1$ m şi $r_B = 1$ m, atunci $\varepsilon_A = (9 \times 10^9 \times 10^{-12})/0{,}1 = 0{,}09$ jouli/coulomb = 0,09 V, şi $\varepsilon_{AB} = 9 \times 10^9 \times 10^{-12}$ $[(1/0{,}1) - (1/1)] = 9 \times 10^{-3}$ $(10 - 1) = 0{,}081$ V. Altfel exprimat un lucru mecanic de 0,09 jouli trebuie efectuat asupra unei sarcini de + 1 coulomb, pentru a o deplasa de la o distanţă mare la 0,1 m de o sarcină de 10^{-12} coulombi.

Gradientul voltajului. Cîmpul electric este deseori numit gradientul (negativ) al voltajului (grad ε) — viteza cu care se modifică voltajul o dată cu distanţa în direcţia în care voltajul se modifică cel mai rapid. Această definiţie inversă a cîmpului electric, în termeni de voltaj, derivă din definiţia voltajului ca energia potenţială pe unitatea de sarcină şi din definiţia unui gradient. Această energie potenţială provine din lucrul mecanic efectuat asupra unei sarcini electrice pentru a o mişca învingînd forţa cîmpului electric. Astfel proporţia de modificare a lucrului mecanic (energia) cu distanţa reprezintă forţa, iar proporţia de modificare a voltajului cu distanţa reprezintă cîmpul electric.

Prin definiţie, $d\varepsilon = -E.dr$, unde dr este în direcţia cîmpului electric. De aceea, $E = -(d\varepsilon/dr) = -\text{grad } \varepsilon$. Pe baza acestei relaţii, cîmpul electric este considerat ca negativul gradientului voltajului.

Membrana celulară cu rol de condensator. *Conductori.* Un *conductor* este o substanţă în care sarcinile electrice se mişcă liber. Metalele sînt buni conductori de electricitate, deoarece electronii ultimului strat sînt într-o legătură mai liberă cu nucleii. Soluţiile saline sînt de asemenea buni conductori, deoarece particulele din solvit sînt încărcate (ionizate) şi se pot mişca liber prin solvent. Deoarece sarcinile se pot mişca liber printr-un conductor, nu poate exista în interiorul acestuia nici un cîmp electric cînd sarcinile nu se mişcă. Dacă conductorul ar conţine un cîmp electric, acesta ar exercita o forţă asupra sarcinilor libere şi unele dintre ele s-ar deplasa într-o astfel de poziţie pe suprafaţa conductorului, încît cîmpul ar fi redus la zero. Deoarece cîmpul trebuie să fie zero într-un conductor, toate punctele din şi de pe acest conductor trebuie să se afle la acelaşi potenţial, deoarece nu este necesară o forţă electrică pentru a deplasa sarcina printr-o regiune în care E este zero.

Potenţialul unui conductor izolat nu este în mod necesar zero. De exemplu, dacă unele sarcini în exces — toate pozitive sau toate negative — sînt situate pe un conductor izolat, ele vor exercita o forţă asupra oricărei sarcini la exteriorul conductorului şi va fi necesar un lucru mecanic pentru a aduce o sarcină +1 de la infinit. Sarcinile în exces trebuie să fie la suprafaţa conductorului pentru a anula pe E în orice regiune din interior. Mai simplu, sarcinile în exces se resping una pe alta şi astfel ele se repartizează cît mai larg posibil pe suprafaţă.

Izolatori. Prin *izolator* se înţelege orice regiune în care nu se află nici o sarcină liberă, de exemplu un spaţiu cu vid. Într-un material izolator numit *dielectric,* toate sarcinile sînt strîns legate între ele şi nu pot migra sub influenţa unui cîmp electric extern. Sarcinile dintr-un material dielectric nu sînt fixate rigid, astfel încît se pot separa cu uşurinţă într-un cîmp extern. Această separare de sarcini din materialul dielectric este proporţională cu E şi este de aşa natură încît reduce pe E. Forţa exercitată asupra unei sarcini într-un material dielectric variază însă în acelaşi fel ca şi forţa exercitată asupra unei sarcini în vid, dar forţele dintr-un material dielectric sînt reduse de către un factor 1/K. Numitorul K este *constanta dielectrică.* Valoarea sa este în funcţie de natura materialu-

lui; de exemplu, constanta K este de aproximativ 5 pentru majoritatea uleiurilor. Membrana celulară este un material dielectric. Constanta sa dielectrică este necunoscută, dar deoarece membrana conține o mare proporție de lipide, s-ar putea ca, similar uleiurilor, constanta K să fie de aproximativ 5.

Capacitate. Într-o situație statică, existența unei diferențe de potențial între două puncte (A și B) arată că sarcinile pozitive și negative au fost separate. Această situație decurge din definiția lui ε_{AB} ca fiind lucrul mecanic efectuat împotriva forțelor electrice pentru transportarea unei sarcini +1 de la B la A și din faptul că nu există forțe electrice într-o regiune pînă cînd nu se produce separarea sarcinilor electrice. Cu cît este mai mare cantitatea sarcinilor electrice separate, cu atît va fi mai mare cîmpul electric și cu atît va fi mai mare și ε_{AB}. În special, dacă sarcini pozitive sînt așezate pe un conductor fix și izolat (A) și un număr egal de sarcini negative sînt așezate pe un al doilea conductor fix (B), diferența de potențial dintre cei doi conductori este direct proporțională cu numărul total de sarcini electrice de pe fiecare conductor. Orice dispozitiv de doi conductori separați printr-un izolator se numește *condensator.* Constanta de proporționalitate din care derivă relația sarcinii față de voltaj se numește *capacitatea* (C) unui condensator și este dată de ecuația $C = q/\varepsilon_{AB}$ unde q este numărul total de sarcini de pe fiecare conductor.

Capacitatea unui condensator este în funcție de geometria conductorilor (adică de extinderea lor spațială și de separarea lor) și de constanta dielectrică a materialului izolator. Aceste dependențe se datoresc faptului că forța dintre doi conductori este determinată de distanța care îi separă și că repartizarea relativă a sarcinilor de pe suprafața unui conductor izolat este aceeași, indiferent de mărimea sarcinii care se află pe conductor. Cu cît va fi mai mic lucrul mecanic pe unitatea de sarcină necesar pentru încărcarea unui condensator, cu atît va fi mai mare capacitatea sa. De aceea, cu cît doi conductori sînt mai apropiați, cu atît va fi mai mare capacitatea dintre ei, deoarece este necesar un lucru mecanic mai redus pentru deplasarea unei unități de sarcină de-a lungul unei traiectorii mai scurte. Prin urmare, capacitatea dintre două straturi sau plăci de metal așezate paralel, foarte apropiate una de alta, și separate printr-un izolator, este foarte mare. Deoarece cîmpul electric din regiunea dintre plăci depinde în cea mai mare măsură de sarcinile cele mai apropiate, mărirea suprafeței plăcilor permite adăugarea unor sarcini la plăci, fără a mări cîmpul electric dintre ele. De aceea, cu cît suprafața plăcilor este mai mare, cu atît va fi mai mare și capacitatea dintre ele. Sarcinile cu semn opus de pe plăcile unui condensator se atrag unele pe altele și astfel ele trebuie să fie pe suprafața conductorilor. Sarcinile de pe suprafețele celor doi condensatori sînt așezate cît mai apropiat posibil, apropierea lor fiind însă limitată de către izolatori. Dacă izolarea nu este perfectă — dacă unele sarcini se pot mișca prin izolator — sarcinile care se află pe conductori vor dispărea treptat.

Capacitatea membranei celulare. O celulă animală și lichidele care o înconjură constituie un condensator: cei doi conductori sînt lichidul interstițial și cel intracelular, iar izolatorul care le separă este membrana celulară. Deoarece ionii pot pătrunde prin membrană în mod limitat, celula nu reprezintă un condensator perfect. Sarcinile separate de o parte și de alta a membranei se vor scurge eventual, dacă nu

vor exista mijloace de a recupera sarcina cu aceeaşi rapiditate cu care dispare. Capacitatea membranei este relativ mare, deoarece membrana este extrem de subţire (100 Ångstromi). Celula poate fi privită ca un condensator cu plăci paralele, deoarece distanţa dintre conductori este mică în comparaţie cu diametrul unei celule. Este natural de a exprima capacităţile membranei în termeni de capacitate pe unitate de suprafaţă, deoarece capacitatea unui condensator cu plăci paralele este proporţională cu suprafaţa sa.

Unitatea de capacitate este *faradul* (f). Un condensator are o capacitate de 1 f, dacă o sarcină de un coulomb luată de pe o placă şi aşezată pe cealaltă va produce o diferenţă de potenţial de 1 V între plăci. În ceea ce priveşte dimensiunea fizică, un condensator de 1 f este mare, iar condensatorii întîlniţi în mod obişnuit au capacităţi de ordinul a 1 microfarad ($1\ \mu f = 10^{-6}$). Fibrele nervoase ale miriapodelor, care au fost studiate amănunţit, deoarece sînt mari, au capacităţi ale membranei de aproximativ 1 $\mu f/cm^2$. Capacităţile fibrelor musculare scheletale ale broaştei sînt de aproximativ 10 $\mu f/cm^2$. Cantitatea de sarcină (q) separată prin 1 cm^2 de membrană celulară musculară reprezintă produsul diferenţei potenţialului de echilibru (ε_s) de o parte şi de alta a membranei celulare, iar capacitatea $(C_m)q = C_m\ \varepsilon_s$. ε_s pentru fibra musculară de broască este de —90 mV. Astfel, $q = 10 \times 10^{-6}$ f/$cm^2 \times 0{,}09$ V $= 9 \times 10^{-7}$ coulombi/cm^2.

Deoarece sarcinile separate prin membrane sînt ioni, cantitatea de sarcină poate căpăta o semnificaţie mai mare, dacă este exprimată în moli/cm^2 decît în coulombi/cm^2. Există $6{,}023 \times 10^{23}$ molecule în 1 M. din orice substanţă şi un ion monovalent are o sarcină de ± 1 sarcină electronică; de aceea, întrucît un electron are o sarcină de $1{,}6 \times 10^{-19}$ coulombi, sarcina de 1 M. a ionilor monovalenţi este ($6{,}023 \times 10^{23}$ ioni monovalenţi/1 M.) $\times$ ($1{,}6 \times 10^{-19}$ coulombi/ion monovalent) = 96 500 coulombi pe 1 M. de ioni monovalenţi. De aici rezultă că, în cazul unei sarcini de 9×10^{-7} coulombi/cm^2, pe membrana unei fibre musculare înseamnă că există numai $9{,}5 \times 10^{-12}$ M. de ioni separaţi prin 1 cm^2 de membrană celulară. Prin comparaţie, 1 cm^3 de lichid interstiţial sau intracelular conţine $1{,}5 \times 10^{-6}$ M. de cationi (sau anioni). Cu alte cuvinte, un strat de lichid interstiţial cu o grosime de numai 6×10^{-8} cm (6 Ångstromi) este suficient pentru a furniza ionii necesari în vederea încărcării capacităţii membranei celulare pînă la 90 mV.

Neutralitatea sarcinii. Încărcarea cu electricitate a membranei prin mişcarea către exterior a ionului K^+ dă loc, de o parte şi de alta a membranei, la un voltaj care poate fi măsurat. Modificarea din $[K^+]_i$ necesară pentru încărcarea cu electricitate a membranei nu poate însă fi decelată cu ajutorul măsurătorilor chimice. În ciuda modificărilor extrem de mici care au loc în concentraţiile de ioni necesare pentru încărcarea membranei, este necesar să se sublinieze că legea neutralităţii electrice macroscopice nu se aplică la părţile macroscopice ale sistemului lichid intracelular — membrană — lichid interstiţial. Întregul sistem este neutru din punct de vedere electric, dar lichidul intracelular conţine un uşor exces de anioni, iar lichidul interstiţial un exces egal de cationi. Aceste sarcini în exces se atrag desigur reciproc şi astfel se repartizează cu o densitate uniformă pe suprafeţele membranei.

Capacitatea de încărcare a membranei cu rol de condensator. Procesul prin care difuziunea unei specii ionice de-a lungul gradientului său de concentraţie poate da naştere unui gradient de voltaj contrar poate fi discutat acum în continuare (fig. 3). Cînd un ion K^+ traversează un por (liniile punctate din fig. 3) şi părăseşte celula, acest cation lasă în urma sa un ion A^- care nu poate trece prin membrană. Lichidul exterior primeşte astfel o sarcină pozitivă, iar cel interior o sarcină negativă. Cu alte cuvinte, capacitatea membranei se încarcă uşor şi se formează o diferenţă de voltaj între conductori. Exprimat mai simplu, separarea sarcinilor înseamnă că există un cîmp electric în membrană şi că trebuie efectuat un lucru mecanic pentru ca o unitate pozitivă de sarcină să poată ieşi din celulă. Cîmpul electric din membrană este uniform, deoarece sarcinile separate trebuie să se distribuie uniform pe suprafaţa membranei, pentru a aduce cîmpul electric la zero în orice loc de pe exterior sau din interior. Acest fapt este valabil chiar şi în cazul străbaterii membranei numai de un singur ion; cationii în exces, de o parte, şi anionii în exces, de cealaltă parte, deplasează sarcinile în mediile conducătoare de electricitate. Această mişcare are ca efect distribuirea sarcinii unice pe întreaga suprafaţă a membranei celulare. Deoarece cîmpul electric din membrană este constant, voltajul de o parte şi de alta a membranei este pur şi simplu produsul dintre cîmpul electric şi grosimea membranei (δ), $\varepsilon_s = E\,\delta$.

Echilibrul ionic

Dacă o membrană este permeabilă numai pentru ionii K^+, de exemplu, şi dacă există un gradient de concentraţie de K^+ de o parte şi de alta a membranei, difuziunea K^+ prin membrană este autofrenatoare. Primii ioni K^+ care trebuie să pătrundă prin membrană dau naştere unui cîmp electric, care întîrzie difuziunea altor ioni K^+. Atît timp cît există un flux net de K^+ spre exterior, sarcinile pozitive şi negative se separă şi cîmpul electric se măreşte astfel, încît E trebuie să dobîndească forţa necesară pentru a face posibil ca fluxul spre interior să fie egal cu fluxul spre exterior. Ionii K^+ care ies afară din celulă sînt împinşi înainte de către $[K^+]_i$, care este crescut şi sînt întîrziaţi de către E; ionii care intră în celulă sînt accelerați de către E, dar $[K^+]_o$, care este scăzut, denotă că ionii K^+ intră prin membrană cu o viteză mai scăzută. Dacă nu este necesar un lucru mecanic pentru transportarea unei cantităţi mici de substanţă prin membrană, se spune că acea substanţă este distribuită în *echilibru.* Echilibrul mai poate fi definit ca o stare în care influxurile şi efluxurile sînt egale. Această afirmaţie este reală, deoarece nu poate exista un flux net al substanţei fără o forţă care să acţioneze asupra sa, iar existenţa unei forţe care acţionează asupra ionilor denotă totodată existenţa unei diferenţe de potenţial de energie.

Starea de echilibru pentru moleculele neîncărcate electric constă pur şi simplu în aceea, că concentraţiile interne şi externe sînt egale, deoarece aceasta este situaţia cînd fluxul net este zero. Starea de echilibru pentru ioni este mai complicată: trebuie să fie cunoscute atît concentraţia, cît şi diferenţa de voltaj de o parte şi de alta a membranei,

pentru a se putea calcula diferența energiei de potențial dintre interior și exterior și deci și starea de echilibru. Orice concentrație internă a unei specii de ioni poate fi adusă în echilibru cu orice concentrație externă, aplicînd un voltaj adecvat de o parte și de alta a membranei. Pe cale experimentală, această situație poate fi realizată prin separarea a două soluții ionice printr-o membrană permeabilă numai pentru speciile de ioni al căror echilibru dorim să-l obținem. Procesul de încărcare electrică ilustrat în fig. 3 dă apoi naștere unei diferențe de potențial care egalează influxurile și efluxurile. Potențialul de o parte și de alta a membranei, care egalează fluxurile unui anumit ion, este denumit potențialul de echilibru al acestui ion. Valoarea sa este în funcție de raportul concentrațiilor interne și externe ale ionului.

Potențialul electrochimic. Legătura dintre concentrațiile externe și interne ale unui ion și potențialul în echilibru de o parte și de alta a membranei se obține aducînd la zero expresia pentru diferența totală a energiei de potențial de o parte și de alta a membranei pentru acel ion. Această diferență totală a energiei de potențial pe mol de ion este denumită *diferența de potențial electrochimic* ($\Delta\mu$) și reprezintă suma diferenței de energie electrică și de concentrație de o parte și de alta a membranei pentru acel ion. O expresie pentru diferența electrochimică va fi prezentată mai jos pentru ionii de K^+, însă aceleași considerații vor fi valabile pentru orice ion prezent în țesut.

Diferența de potențial de energie electrică a 1 M. de ioni de K^+ este lucrul mecanic care trebuie efectuat împotriva forțelor electrice pentru a transporta 1 M. de K^+ prin membrană, din exterior spre interior, potențialul de o parte și de alta a membranei fiind menținut la valoarea sa inițială. Acest lucru mecanic (W_E) este pur și simplu produsul dintre ε_m, voltajul de o parte și de alta a membranei (jouli/coulomb), F, Faraday (numărul de coulombi/mol de sarcină) și Z_K, valența ionului de K^+: $W_E = Z_K F \varepsilon_m$. *Diferența de potențial de energie de concentrație* W_C este lucrul mecanic necesar pentru transportarea a 1 M. de ioni K^+ din exterior spre interior numai împotriva gradientului de concentrație, concentrațiile interne și externe de K^+ fiind menținute la valorile inițiale. W_C nu poate fi calculat ușor, dar se poate arăta că valoarea sa este proporțională cu diferența dintre logaritmii concentrației externe și interne, și nu direct proporțională cu diferența lor. Astfel $W_C = RT\ (\log_e [K^+]_i - \log_e [K^+]_o)$, unde R este constanta universală a gazului, T este temperatura absolută, iar e = 2,718 (baza logaritmilor naturali). Diferența electrochimică de potențial pentru K^+ este deci de $\Delta\mu_K = W_E + W_C$, și astfel:

$$\Delta\mu_K = Z_K F \varepsilon_m + RT \log_e \frac{[K^+]_i}{[K^+]_o} \qquad (2)$$

Dacă ε_m, $[K^+]_o$ și $[K^+]_i$ au astfel de valori încît $\Delta\mu_K = 0$, atunci ionii de K^+ sînt în echilibru de o parte și de alta a membranei. Dacă $\Delta\mu_K$ nu este zero, aceasta arată tendința netă a ionilor de K^+ de a difuza prin membrană. Cu cît este mai mare $\Delta\mu_K$, cu atît va fi mai mare fluxul net al lui K^+.

Ecuația Nernst. Condiția pentru realizarea unui echilibru ionic este aceea ca potențialul electrochimic al unui ion să fie zero. Exprimînd

$\Delta\mu_K = 0$ în ecuația (2), înlocuind pe ε_m cu ε_K și rezolvînd pe ε_K, vom obține

$$\varepsilon_K = \frac{RT}{FZ_K} \log_e \frac{[K^+]_o}{[K^+]_i} \tag{3}$$

Aceasta este ecuația Nernst. Termenul ε_K arată că această ecuație determină valoarea pe care ε_m trebuie să o aibă, dacă ionii K^+ trebuie să fie în echilibru. ε_K este numit *potențialul de echilibru al potasiului.* Dacă substituim valorile $R = 8{,}2$ jouli/mol/grad abs., $T = 310$ grade abs. (37°C), $F = 96\,500$ coulombi/mol. și $Z_K = +1$, și dacă apoi convertim în logaritmi cu baza 10 și exprimăm ε_K în milivolți, obținem o formă utilă a ecuației Nernst:

$$\varepsilon_K = 60 \log_{10} \frac{[K^+]_o}{[K^+]_i} \tag{4}$$

De notat că, dacă $\varepsilon_K = 0$, starea de echilibru pentru ioni se reduce la o stare de echilibru pentru substanțele neutre, adică $[K^+]_o = [K^+]_i$. Ecuația Nernst poate fi aplicată pentru fiecare ion prezent în sistem.

Cu ajutorul condițiilor de echilibru pentru concentrațiile de ioni stabilite cantitativ prin ecuația Nernst, este posibil să se determine care ioni din mediul celular sînt distribuiți în echilibru cu potențialul de o parte și de alta a membranei. Numărul celor mai importanți ioni din mușchiul scheletal al mamiferelor este prezentat în tabelul 1. Concentrațiile externe și interne, raportul lor și potențialele de echilibru sînt redate în coloana principală a tabelului 1. Potențialul constant de o parte și de alta a membranei ε_s, așa cum este măsurat cu ajutorul unui microelectrod intracelular, este indicat în partea de jos a tabelului, pentru a ușura comparația cu potențialele de echilibru ionic calculate. ε_s este definit ca potențialul soluției din interior minus potențialul soluției din exterior. Deoarece interiorul celulei este încărcat cu sarcină electrică negativă, ε_s este un număr negativ. Ionii K^+, Cl^- și Na^+ vor fi discutați acum, iar ionii H^+ și HCO_3^- ulterior.

Ionii de potasiu. Din tabelul 1 rezultă că $[K^+]_o = 4\,\mu M./cm^3$ și $[K^+]_i = 155\ \mu M./cm^3$; de aceea $\varepsilon_K = 60 \log_{10} (4/155) = -95$ mV. Această valoare este apropiată de ε_s care a fost măsurat și care este de —90 mV. Acest calcul este în concordanță cu argumentele calitative date mai sus, în sensul că gradientul de concentrație pentru K^+ este în mare parte anulat de către gradientul de voltaj al membranei; cu alte cuvinte, este nevoie de puțină energie pentru a transporta 1 M. de K^+ prin membrană. ε_K și ε_s nu diferă în mod apreciabil în acest caz, totuși există dovezi că ionii K^+ nu se află într-un echilibru perfect stabil în țesuturi.

Ionii de clor. Concentrația extracelulară a clorului este mare, iar concentrația sa intracelulară este scăzută. $[Cl^-]_i$ este greu de apreciat pe baza analizelor cu privire la conținutul de clor al țesuturilor, deoarece aceste determinări includ atît lichidul extracelular, cît și cel intracelular și majoritatea ionilor Cl^- se află în lichidul interstițial. Deoarece nu există dovezi puternice pentru a afirma contrariul, se presupune că distribuția ionilor Cl^- este în echilibru cu voltajul membranei. Ionii Cl^- au o sarcină negativă, astfel încît cîmpul electric din membrană împinge ionii Cl^- afară

din celulă și menține o concentrație internă scăzută. Ecuația Nernst indică aceasta, întrucît $Z = -1$ pentru ionii Cl^-. Voltajul de echilibru pentru acești ioni (ε_{Cl}) este dat de calculul $\varepsilon_{Cl} = [60/(-1)] \log (120/3{,}8) = -90$ mV. Într-adevăr, valoarea $[Cl^-]_i = 3{,}8 \mu M./cm^3$ a fost obținută înlocuind $\varepsilon_{Cl} = \varepsilon_m$ și rezolvînd ecuația pentru $[Cl^-]_i$.

Ionii de sodiu. La prima apreciere, ionii K^+ și Cl^- sînt distribuiți de o parte și de alta a membranei în echilibru cu voltajul membranei ($\varepsilon_{Cl} \simeq \varepsilon_m \simeq \varepsilon_K$). Acest rezultat poate fi interpretat în două feluri: 1) voltajul membranei a luat naștere datorită gradienților de concentrație existenți ai ionilor K^+ și Cl^- în modul descris cu cîteva pagini în urmă, mecanismul prin care acești gradienți de concentrație se mențin nefiind specificat; 2) voltajul membranei este menținut prin mijloace nespecificate, iar ionii K^+ și Cl^- se distribuie în echilibru cu voltajul. Deși aceste două posibilități nu pot fi deocamdată diferențiate, ele aruncă lumină asupra modului cum potențialul de repaus și gradienții de concentrație sînt generați și menținuți de către celulă. Cheia acestei probleme o constituie comportamentul ionilor Na^+. Concentrațiile externe mari de Na^+ și cele interne scăzute de Na^+ sînt departe de a fi în echilibru cu voltajul membranei. Atît gradientul de concentrație, cît și gradientul de voltaj acționează pentru a împinge Na^+ spre interiorul celulei. Potențialul de echilibru al Na^+, ε_{Na} este dat de către ecuația Nernst: $\varepsilon_{Na} = (60/1) \log (145/12) = +65$ mV. Aceasta înseamnă că potențialul de membrană va trebui să fie de +65 mV (în interior pozitiv), pentru a anula forța de concentrație internă asupra ionilor de Na^+, pe cînd ε_m este în realitate —90 mV (în interior negativ).

Transportul activ de sodiu

Influxul de sodiu. Na^+ este distribuit în așa fel, încît starea de echilibru este departe de a fi realizată — cu alte cuvinte $\Delta\mu_{Na}$ este atît de mare încît se impune întrebarea: cum poate acest dezechilibru să fie menținut în celulele vii? Există cel puțin două posibilități. Dacă ionii Na^+ nu pot trece prin membrană, dezechilibrul este numai aparent și ar persista în mod nedefinit. Dacă Na^+ poate pătrunde prin membrană trebuie inclus un alt termen de energie în calculul distribuirii ionului Na^+. Prima posibilitate este simplă și de aceea atrăgătoare. Ea trebuie însă exclusă, deoarece studiile cu ajutorul sodiului radioactiv au arătat că acești ioni pătrund prin membrană, deși nu atît de ușor ca ionii K^+ și Cl^-. De aceea, trebuie cercetată cea de a doua posibilitate.

Experiențe cu sodiu marcat [10, 11]. Pătrunderea ionului Na^+ prin membrană este demonstrată experimental prin introducerea unui mușchi mic sau a unei celule nervoase mari într-o soluție cu o compoziție ionică identică aceleia a lichidului interstițial, un izotop radioactiv de Na^+ constituind o parte a ionilor Na^+. Dacă ionii Na^+ pot pătrunde prin membrană, o parte din ionii Na^+ care nu sînt radioactivi și care se află în lichidul intracelular își vor schimba cu timpul poziția cu ionii radioactivi Na^+ din soluția menționată. Cantitatea de sodiu radioactiv preluată de mușchi după o perioadă de absorbție este stabilită calculînd numărul de dezintegrări pe minut care se produc în țesut. Pătrunderea totală în timpul absorbției poate fi stabilită prin compararea numărului de dezintegrări pe minut care se produc în mușchi cu numărul de dezintegrări pe minut care au loc într-un volum cunoscut și

concentrația de sodiu pozitiv într-un mediu lichid radioactiv. Rezultatul trebuie desigur corectat pentru cantitatea de sodiu radioactiv din lichidul interstițial din mușchi și pentru concentrația interstițială de sodiu. Dacă se cunoaște întreaga suprafață a tuturor fibrelor musculare, se poate calcula influxul ionilor Na^+ (moli/cm²/sec).

Influxul de ioni Na^+ măsurat în mușchiul croitor al broaștei este de ordinul 10^{-11} M./cm²/sec. (11). Dacă acest influx nu ar fi echilibrat de către un flux spre exterior egal*, concentrația internă de Na^+ din fibra musculară cu diametrul de 100 μ ar crește cu o viteză de aproximativ 14 μM./cm³/oră. Deoarece Na^+_i este de aproximativ 12 μM./cm³, $[Na^+]_i$ s-ar dubla după o oră.

Efluxul de sodiu. Pentru a reveni la cea de a doua posibilitate menționată mai sus, și anume că un alt termen este necesar pentru echilibrarea influxului și efluxului de Na^+, există trei fapte aparent contradictorii cu privire la comportamentul Na^+ în țesuturi, care trebuie discutate: 1) Distribuirea de Na^+ în țesuturi este departe de a fi în echilibru. 2) Ionii Na^+ pot trece prin membrana celulară. 3) Acest dezechilibru este menținut de către celule vii; $[Na^+]_i$ rămîne la o valoare scăzută și $\Delta\mu_{Na}$ rămîne crescut în ciuda unui influx considerabil de Na^+. De aceea, pentru un motiv oarecare, efluxul de Na^+ trebuie să fie egal cu influxul de Na^+; este deci necesar să se arate că o altă forță decît voltajul și gradienții de concentrație împing Na^+ afară din celulă, cu o viteză medie egală cu viteza pătrunderii pasive în celulă.

Deoarece Na^+ intră în celule în mod spontan, trebuie efectuat un lucru mecanic pentru transportarea ionilor de Na^+ afară din celulă. Mai mult decît atît, Na^+ pătrunde în celulă tot timpul, astfel încît lucrul mecanic trebuie efectuat continuu pentru a împiedica intrarea ionilor de Na^+ și a menține un $[Na^+]_i$ scăzut. Forța (viteza de formare a energiei sau de efectuare a lucrului mecanic) necesară pentru a scoate Na^+ în mod continuu din celulă rezultă, în ultimă instanță, din oxidarea glucozei sau a altor metaboliți de către celulă. *Procesul prin care celula utilizează continuu energia metabolică pentru a menține un eflux de Na^+ este numit transport activ de Na^+ sau, în limbajul curent, pompa de Na^+.*

Termenul „transport activ" presupune că procesul de transportare necesită o alimentare continuă cu energie. Spre deosebire de transportul activ, difuziunea unei substanțe de-a lungul gradientului său electrochimic se numește „transport pasiv". Mecanismul amănunțit pe baza căruia se face transportul activ de Na^+ nu este cunoscut. Totuși, pe lîngă motivele arătate mai sus, care ne permit să presupunem existența unui transport activ de Na^+, mai sînt și dovezi numeroase experimentale directe că un astfel de mecanism există în multe tipuri de celule, de exemplu în fibrele nervoase gigante ale miriapodelor [10], în eritrocitele umane [5, 6, 7] și în pielea de broască (din exterior spre interior) [13, 15, 18]. În afară de aceasta, transportul activ de Na^+ are loc aproape sigur în toate țesuturile nervoase și în toți mușchii scheletali [12], cardiaci și netezi. Reabsorbția activă de Na^+ reprezintă probabil procesul cel mai important de consumare a energiei din rinichi. Pomparea de Na^+ intervine de asemenea în măsură importantă în formarea salivei și a altor secreții digestive care conțin ioni.

* Efluxul pasiv presupus este neglijabil, cifrîndu-se la mai puțin de 1% din influx.

Pe lîngă Na^+, şi alte substanţe sînt transportate activ de către celule. Rinichiul este specializat pentru secreţia activă sau reabsorbţia multor substanţe anorganice şi organice.

Necesităţile de energie pentru transportul activ de sodiu. Postulatul că dezechilibrul de Na^+ dintre celule şi mediul lichid înconjurător este menţinut pe baza unui consum de energie metabolică constituie obiectul unui test experimental relativ simplu. Forţa minimă necesară pentru transportarea ionilor Na^+ afară din celulă, cu viteza observată, trebuie să fie mai redusă decît producţia de energie din celulă. Producţia de energie poate fi calculată pe baza consumului de oxigen al celulei. Forţa de transport minimă este produsul dintre forţa de transport pe mol. de Na^+ şi numărul de moli de Na^+ transportat pe secundă, adică produsul dintre negativul potenţialului electrochimic al Na^+ şi efluxul de Na^+ care se notează $(\mathbf{M}^{out}_{Na})^*$. Astfel, forţa de transport al Na^+ $(\dot{W}_{Na})^{**}$ este $\dot{W}_{Na} = -\Delta\mu_{Na}\ \mathbf{M}^{out}_{Na}$. Semnul negativ este folosit înaintea expresiei $\Delta\mu_{Na}$, deoarece reprezintă forţa electrică şi de concentraţie pentru transportarea a 1 M. de Na^+ spre interiorul celulei prin membrană; această forţă este desigur negativul celei necesare pentru a transporta Na^+ în afară. $\Delta\mu_{Na}$ are aceeaşi formulă ca $\Delta\mu_K$, dată de ecuaţia (2), şi anume:

$$\dot{W}_{Na} = -\left(Z_{Na}\,F\,\varepsilon_m + RT\log_e\frac{[Na^+]_i}{[Na^+]_o}\right)\mathbf{M}^{out}_{Na} \qquad (5)$$

Keynes şi Maisel [12] au efectuat măsurătorile necesare pe muşchiul scheletal de broască, pentru a stabili dacă necesitatea de energie pentru transportul de Na^+ este mai mică decît producţia de energie a unei celule. Într-una din experienţe, ei au obţinut următoarele date:

$\varepsilon_m = -88$ mV, $[Na^+]_o = 115\ \mu$M./cm^3, $[Na^+]_i = 20\ \mu$M./cm^3, $\mathbf{M}^{out}_{Na} = 8{,}7\ \mu$M.

pe oră şi pe gram de muşchi***. Producţia de energie, calculată pe baza consumului de oxigen, a fost 0,17 calorii pe oră şi pe gram de muşchi. Transpunînd aceste valori în ecuaţia (5) vom obţine valoarea $\dot{W}_{Na} = 0{,}027$ calorii/oră/gram de muşchi, ca fiind forţa necesară pentru transportul de Na^+, presupunînd o eficienţă de sută la sută a acestui proces. Cu alte cuvinte, un minimum de 15% din consumul de oxigen al unui muşchi care nu se contractă este utilizat pentru a pompa Na^+. Keynes şi Maisel au obţinut valori de aproximativ 10% în majoritatea experienţelor lor. Trebuie reţinut că este puţin probabil ca eficienţa de pompare să fie mai mare decît aproximativ 50%, astfel încît cel puţin 20% din consumul de oxigen restant, sau poate mai mult, este utilizat pentru transportul de Na^+. În orice caz, necesităţile de energie ale pompei de Na^+ nu sînt excesive.

---

* out = în afară (N. trad.).

** Punctul de deasupra unui simbol pentru o cantitate reprezintă proporţia în timp de schimbare a cantităţii; în vorbirea curentă, un astfel de simbol este denumit „W-punct". Astfel $\dot{W}_{Na}$ este activitatea efectuată sau energia pentru 1 M. de Na^+; $\dot{W}_{Na}$ este proporţia în timp de lucru mecanic sau forţă.

*** În sensul strict al cuvîntului, acesta nu este efluxul, ci este cifra dorită, deoarece consumul de oxigen este dat în milimetri cubi pe oră şi pe gram de ţesut.

Schimburile active sodiu-potasiu. Deşi mecanismul de utilizare a energiei metabolice pentru transportarea ionilor de Na^+ afară din celulă nu este încă cunoscut în amănunt, procesul a fost studiat intens pe multe ţesuturi şi unele din caracteristicile generale ale pompării de Na^+ au fost definite. Aceste caracteristici par să fie aproape aceleaşi în toate ţesuturile studiate. Hodgkin şi Keynes [10] au studiat cu atenţie mişcările de Na^+ şi K^+ în axonii giganţi cu diametrul de 150—300μ ai sepiei. Pe baza acestor descoperiri se pot formula unele constatări care sintetizează stadiul actual al cunoştinţelor în această privinţă: 1) Efluxul de Na^+ este, în linii mari, proporţional cu $[Na^+]_i$. 2) Efluxul de Na^+ scade pînă la valori apropiate de zero prin adăugarea, în concentraţii adecvate, a unui inhibitor metabolic în mediul lichid (fig. 5). Inhibitorii metabolici sînt substanţe care blochează ciclul metabolic într-un punct oarecare. Se crede că un astfel de inhibitor ar împiedica ieşirea ionului Na^+ din celulă, lipsind pompa de sursa sa de energie. 3) Influxul de K^+ este mult redus de inhibitorii metabolici. Aceşti inhibitori produc descreşteri aproape egale ale influxului de K^+ şi ale efluxului de Na^+. 4) Influxul de Na^+ şi efluxul de K^+ nu sînt în măsură importantă influenţate de inhibitorii metabolici. 5) Efluxul de Na^+ este foarte mult redus, dar nu abolit prin îndepărtarea ionilor K^+ din mediul lichid extern (fig. 5) şi creşte cînd $[K^+]_o$ este crescut. 6) Influxul de Na^+ (fig. 5) şi efluxul de K^+ depind în foarte mare măsură de temperatură; o reducere a temperaturii determină o descreştere considerabilă a fluxurilor (Q_{10} de 3—4, adică o reducere de temperatură de 10°C reduce aceste fluxuri pînă la 1/3—1/4 din valorile lor iniţiale). Pe de altă parte, influxul de Na^+ şi efluxul de K^+ sînt relativ insensibile la schimbările de temperatură (Q_{10} de 1,1—1,4).

Figura 5 arată efectele unei soluţii fără K^+, ale inhibitorului metabolic 2,4 dinitrofenol (DNP) şi ale temperaturii scăzute asupra efluxului de Na^+ într-un axon de sepie. Ordonata indică numărul dezintegrărilor atomilor de sodiu radioactiv pe minut, care au loc printre ionii de sodiu radioactiv ce au părăsit celula într-un minut; acest număr este aproape proporţional cu efluxul de Na^+ *. Se poate observa că îndepărtarea de K^+ din mediul lichid reduce imediat efluxul de Na^+ la aproximativ 0,3 din valoarea sa anterioară. Dimpotrivă, adăugarea de DNP (0,2 μM./cm³) reduce efluxul pe o perioadă de aproximativ o oră. Apariţia lentă a efectului DNP este pusă pe seama timpului necesar axonului pentru a consuma rezervele de energie disponibile atunci cînd metabolismul este inhibat.

Aceste constatări reprezintă o dovadă concludentă a existenţei unui proces de transport activ de Na^+ în celule. Mai mult decît atît, constatările făcute sugerează că există şi o asimilare activă de K^+ şi că această asimilare este asociată cu ieşirea afară din celulă a Na^+. O reducere a cantităţii de energie existentă, fie prin inhibitori metabolici, fie prin scăderea temperaturii, are efecte paralele în ceea ce priveşte reducerea eflu-

* Numărul de ioni de sodiu radioactiv dintr-o probă de substanţă este proporţional cu numărul înregistrărilor pe minut. După ce se efectuează corecţia pentru diluarea gradată a ionilor radioactivi de către cei inactivi, numărul total de ioni Na^+ prezenţi este proporţional cu numărul de ioni Na^+ radioactiv prezenţi. Înregistrările pe minut, care se fac în mediul exterior într-un minut, sînt astfel exprimate sub forma de mol/min. Împărţind la suprafaţa axonului, vom obţine fluxul în moli/cm²/min.

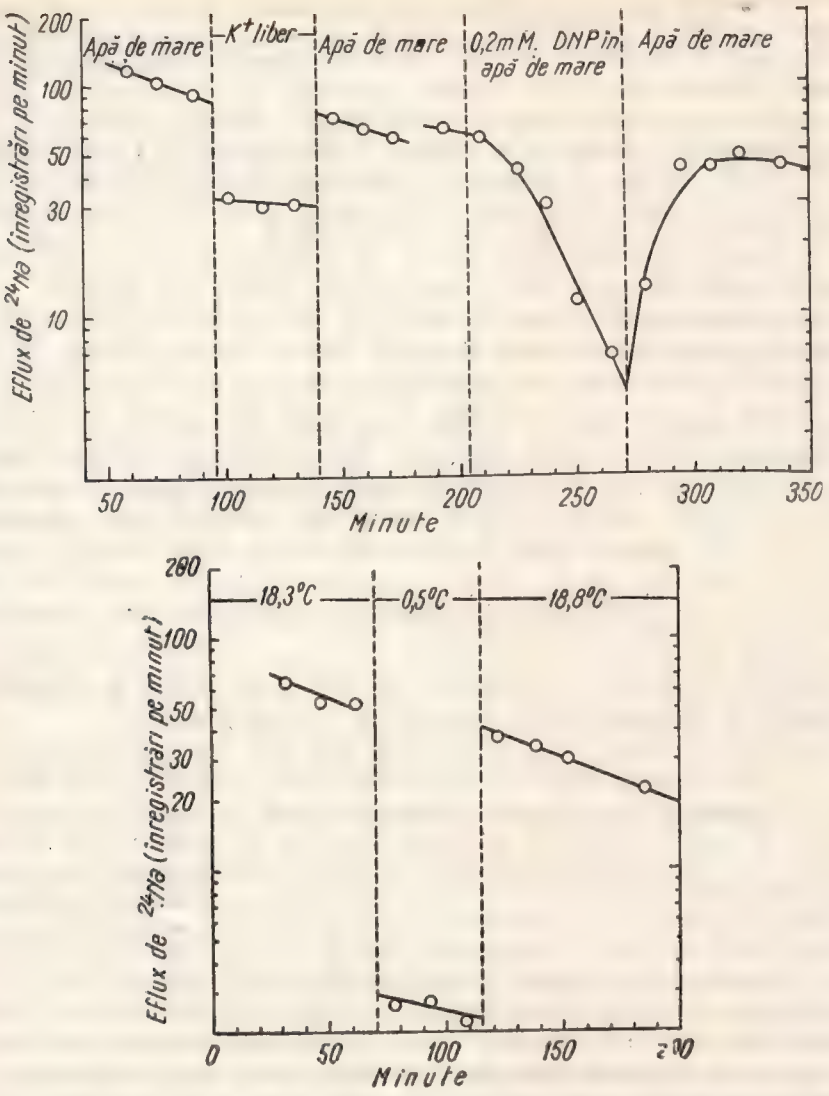


Fig. 5. — Efluxul de Na+ în axonul gigant de sepie. Ordonatele reprezintă efluxul de Na^+ radioactiv din celulă; totalul efluxului de Na^+ (radioactiv + normal) este proporțional cu efluxul radioactiv, cu excepția diluării gradate a Na^+ radioactiv de către Na^+ normal pe măsura schimbului dintre acești ioni (scăderea gradată arătată în apa de mare). *Sus*: efectele diferitelor medii lichide. A doua coloană din stînga arată că reducerea $[K^+]_o$ de la 10 μM./cm³ pînă la zero, reduce imediat efluxul de Na^+ pînă la aproximativ o treime din cel existent în apa de mare artificială; acest efect devine imediat invers cînd axonul este din nou introdus în apa de mare artificială *(coloana din mijloc)*. În coloana următoare, adăugarea inhibitorului metabolic DNP reduce efluxul de Na^+ la valori apropiate de zero după prima sau a doua oră; acest efect este ușor reversibil *(coloana din dreapta)*. *Jos:* efectele temperaturii asupra unui alt axon. Reducerea temperaturii de la 18° la 0,5°C diminuează imediat efluxul de Na^+ pînă aproape de zero; creșterea temperaturii restabilește imediat efluxul. (După Hodgkin și Keynes, *J. Physiol.*, 1955, *128*: 28).

xului de Na^+ și a influxului de K^+. Un mecanism cuplat de schimb Na^+-K^+ este de asemenea sugerat de faptul că efluxul de Na^+ scade cînd tot K^+ este îndepărtat din mediul lichid și crește atunci cînd $[K^+]_o$ este crescut. Totuși, din moment ce efluxul de Na^+ este 30% față de normal, cînd $[K^+]_o = 0$, legătura dintre Na^+ și K^+ nu este rigidă. Dependența lui $[K^+]_o$ de ieșirea din celulă a ionilor de Na^+ a fost observată într-o serie de alte țesuturi, iar existența unei astfel de legături reprezintă o dovadă prezumtivă a unui schimb de Na^+-K^+. Ca atare se va presupune că toată pomparea de Na^+ este asociată cu o preluare de K^+. Această presupunere, deși nu este strict valabilă, simplifică — fără a trunchia — deducțiile cu privire la consecințele transportului activ de Na^+ pentru K^+. Efectele transportului interior activ de K^+ asupra distribuției de K^+ vor fi discutate ulterior.

Schema ipotetică a schimburilor sodiu-potasiu. În ce fel utilizează celula energia metabolică, pentru a determina eliminarea de Na^+ ? Răspunsul nu este cunoscut, dar este util, pentru concretizare, să descriem un model specific de transport Na^+-K^+ (fig. 6). Sînt însă posibile și numeroase alte mecanisme, dar datele experimentale disponibile în momentul de față sînt insuficiente pentru a se face distincția între diferitele posibilități. Cea mai probabilă metodă de pompare a Na^+ este de a-l „deghiza" sau de „a-l trece clandestin", adică de a lăsa Na^+ să difuzeze prin membrană de-a lungul unui gradient de concentrație al unui compus organic de Na^+, care este produs în mod continuu în interiorul celulei și distrus cînd ajunge în afara celulei. Cu alte cuvinte, acea „altă forță decît gradienții de concentrație și de potențial", care a fost menționată anterior pentru a explica efluxul de Na^+, este pur și simplu un gradient de concentrație, menținut prin metabolism, al unui compus organic de Na^+.

Figura 6 este o schemă a unui mecanism ipotetic de schimb Na^+-K^+, care explică multe fapte cunoscute. Na^+ este transportat în afara celulei

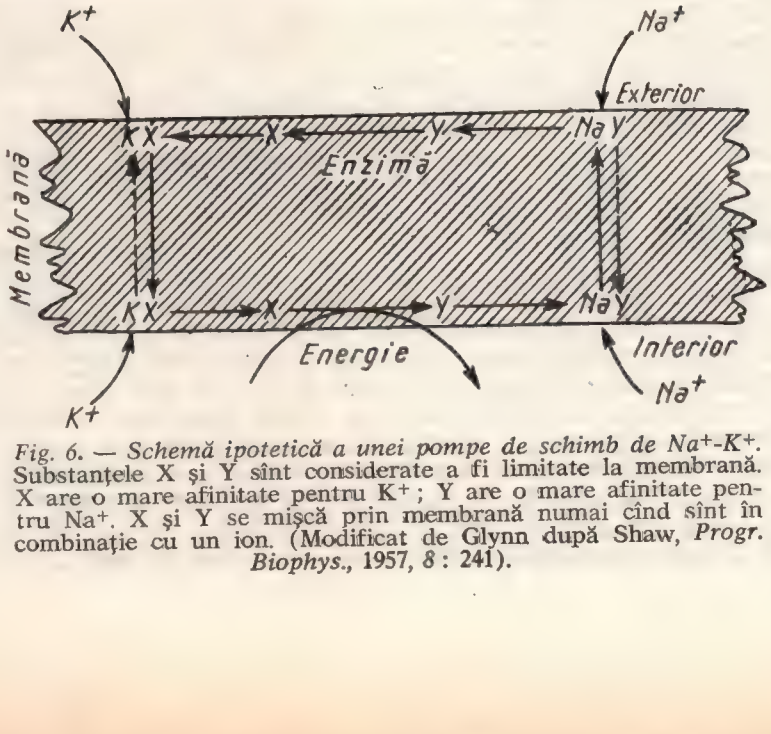


Fig. 6. — Schemă ipotetică a unei pompe de schimb de Na^+-K^+. Substanțele X și Y sînt considerate a fi limitate la membrană. X are o mare afinitate pentru K^+ ; Y are o mare afinitate pentru Na^+. X și Y se mișcă prin membrană numai cînd sînt în combinație cu un ion. (Modificat de Glynn după Shaw, *Progr. Biophys.*, 1957, *8* : 241).

combinat cu o substanţă (Y), care are o mare afinitate pentru Na^+; deci, reacţia $Na^+ + Y = Na^+Y$ este situată mult spre dreapta. Y poate sau nu să fie ionizat. O dată ieşit din celulă sau la nivelul suprafeţei exterioare a membranei celulare, o parte din Na^+Y se disociază în $Na^+ + Y$. Y este imediat transformat într-o substanţă specifică de K^+ (X), viteza reacţiei spontane fiind mărită printr-o enzimă pe suprafaţa exterioară a membranei celulare. X se combină cu K^+ iar K^+X difuzează în celulă sub propriul său gradient de concentraţie. X format atunci cînd K^+X se disociază în interiorul celulei se transformă în Y printr-o reacţie care necesită o energie oarecare, completînd astfel ciclul transportului.

Această schemă nu necesită o cuplare rigidă de Na^+-K^+. De exemplu, menţinerea unui oarecare eflux de Na^+ cînd $[K^+]_0 = 0$ poate fi explicată prin presupunerea că Na^+ are o uşoară afinitate pentru substanţa X. Un schimb de Na^+, facilitat de substanţa transportoare între interior şi exterior, numit schimb de difuziune, a fost de asemenea dat ca o explicaţie a efluxului de Na^+ rezidual, cînd $[K^+]_0 = 0$, precum şi a altor fenomene (vezi Ussing [15, 18]).

Producerea şi menţinerea diferenţelor de concentraţii ionice şi de potenţial

Cei mai importanţi factori care influenţează mişcările ionilor au fost analizaţi în partea precedentă. Ar trebui acum să fie posibil ca diferenţele de concentraţie observate de o parte şi de alta a membranei, precum şi diferenţele de voltaj ale celulelor să fie explicate numai prin aceşti factori în această expunere se va arăta: 1) că pompa de schimb de Na^+-K^+ este suficientă pentru a menţine voltajele şi concentraţiile la valorile observate; 2) că, începînd cu lichidul interstiţial de ambele părţi ale membranei, o pompă neutră de Na-K^+ poate genera voltajul observat şi concentraţiile intracelulare de ioni.

Deşi tabloul prezentat aici vine în mod satisfăcător în sprijinul cunoştinţelor noastre cu privire la aceste probleme, trebuie amintit că el este simplificat şi incomplet, deoarece nu se iau în consideraţie toate fenomenele de membrană. Prima parte a acestei expuneri descrie menţinerea stării de echilibru („steady state"); partea a doua descrie starea tranzitorie — modificările potenţialelor şi concentraţiilor în timpul instalării stării de echilibru. Termenii „stare de echilibru" („steady state") şi „stare tranzitorie" sînt explicaţi mai jos.

Menţinerea distribuţiilor ionice printr-o pompă de sodiu-potasiu. *Starea de echilibru* („steady state").* În această discuţie asupra unui sistem celular, termenul „steady state" arată că concentraţiile şi voltajele sînt invariabile în timp, dar că sistemul nu se află în echilibru. Trebuie cheltuită în mod continuu energie pentru a menţine acest „steady state". Există un flux continuu de oxigen şi glucoză spre celulă şi un flux continuu de bioxid de carbon afară din celulă. Substanţa Y este în mod continuu generată de X şi iese afară din celulă; X este generat de către Y şi pătrunde în interiorul celulei (fig. 6). Termenul „concentraţii ionice neschimbătoare" înseamnă că fluxul net al fiecărui ion este 0. Astfel,

* De fapt este un echilibru relativ, aşa cum reiese din text.

„steady state" apare cînd influxul şi efluxul unei substanţe sînt egale, dacă substanţa nu este nici generată, nici distrusă în celulă; în caz contrar, efluxul net este egal cu proporţia de producere a substanţei în celulă, sau influxul net va fi egal cu proporţia de distrugere a ei în celulă. Într-o stare de echilibru propriu-zisă, influxul şi efluxul unei substanţe sînt egale şi pasive; în „steady state" influxul egalează efluxul, deşi fluxurile pot avea componente atît active, cît şi pasive.

Distribuţia ionilor de potasiu. Fluxul într-o singură direcţie a unui ion egalează suma fluxurilor pasive şi active. Influxul de K^+ constă dintr-o componentă pasivă, ionii K^+ împinşi spre interior de către gradientul de voltaj, şi o componentă activă, capătul interior al pompei de schimb Na^+-K^+. Efluxul de K^+ este pasiv. Dacă potenţialul membranei în „steady state" (ε_s) ar fi egal cu potenţialul de echilibru al K^+ (ε_K) fluxurile pasive ar fi egale; influxul activ ar fi astfel dezechilibrat şi $[K^+]_i$ ar creşte. De aceea în „steady state", ε_s nu poate fi o valoare atît de mare ca ε_K. Cu alte cuvinte, $[K^+]_i$ trebuie să fie mai mare decît a fost prevăzut în ecuaţia Nernst pentru ca fluxul pasiv spre exterior să egaleze influxurile active şi pasive laolaltă. Valorile de „steady state" indicate în tabelul 1 arată că ε_K (—95 mV) are o valoare negativă puţin mai mare decît ε_s (—90 mV). În „steady state" nu este necesar ca diferenţa să fie mai mare decît aceasta, datorită permeabilităţii relativ crescute a membranei faţă de ionii K^+. O uşoară creştere a lui $[K^+]_i$ este suficientă pentru a mări efluxul de K^+, atît încît să fie egal cu influxul activ. În ceea ce priveşte erorile posibile în măsurătorile lui $[K^+]_i$ şi ε_s, diferenţa dintre ε_K şi ε_s nu este importantă. Totuşi, diferenţe însemnate au fost mereu găsite în alte ţesuturi; în muşchiul broaştei, de exemplu, diferenţa este de aproximativ 20 mV, ceea ce înseamnă că $[K^+]_i$ în aceste celule este aproximativ de două ori faţă de cît ar trebui să fie dacă $\varepsilon_K = \varepsilon_s$. În eritrocitele umane ε_K este de aproximativ —90 mV, pe cînd ε_s este de aproximativ —10 mV.

Distribuţia ionilor de sodiu. Din punct de vedere calitativ, distribuţia ionilor Na^+ de o parte şi de alta a membranei reprezintă o imagine a distribuţiei ionilor K^+ : Na^+ scăzut în interior, K^+ scăzut în exterior; Na^+ pompat în exterior, K^+ pompat în interior; Na^+ crescut în exterior, K^+ crescut în interior. Argumentele cu privire la fluxurile de K^+ menţionate în paragraful precedent se aplică în egală măsură fluxurilor de Na^+ prin simpla înlocuire între ele a cuvintelor „flux spre interior" şi „flux spre exterior" acolo unde vor apărea. Aici însă simetria se sfîrşeşte. Membrana este de aproximativ 50 de ori mai permeabilă faţă de K^+ decît faţă de Na^+. $[K^+]_i$ nu trebuie să fie decît foarte puţin crescut faţă de starea de echilibru, pentru a compensa influxul activ. Totuşi, deoarece P_{Na} este scăzut, $[Na^+]_i$ va scădea la valori mult mai joase decît valoarea de echilibru, înainte ca forţa netă de împingere spre interior să fie suficient de mare pentru ca influxul pasiv să fie egal cu fluxul activ spre exterior. Aceste argumente arată că potenţialul de membrană în „steady state" este aproape de ε_K, deoarece P_K este mult mai mare decît P_{Na}, dar nu arată ce fel de procese duc la separarea sarcinii de o parte şi de alta a membranei care generează pe ε_s.

Figura 7 este o diagramă schematică care prezintă rezumativ fluxurile de Na^+ şi K^+ în potenţialul de repaus. Deşi diagrama se explică în mare

măsură de la sine, trebuie subliniat că ordonata reprezintă diferența dintre potențialul de membrană și potențialul de echilibru, fie pentru ionii Na^+, fie pentru cei K^+, adică o indicație cu privire la forța de împingere asupra ionului. Ionii Cl^- și A^- nu sînt discutați aici și nici incluși în diagramă, deoarece ionii Cl^- sînt probabil distribuiți în echilibru cu ε_s și deoarece se presupune că membrana este impermeabilă față de ionii A^-.

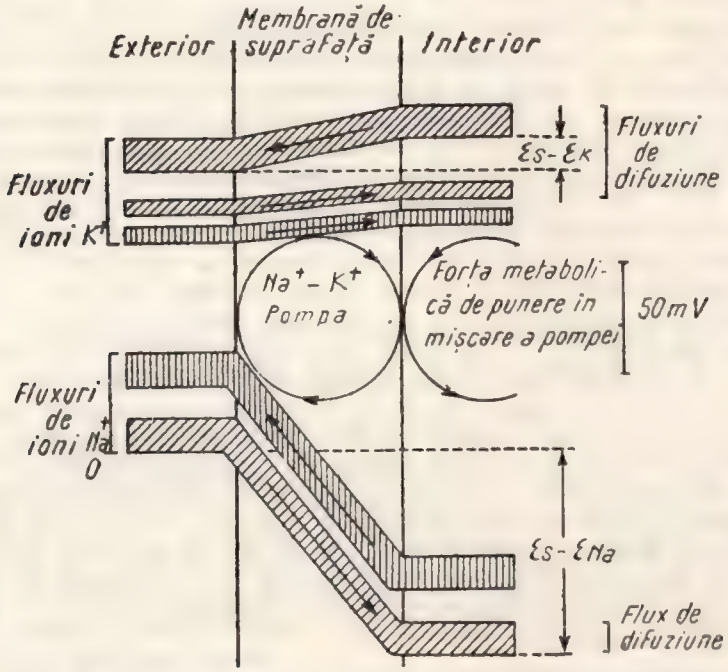


Fig. 7. — Fluxuri active și pasive de Na^+ și K^+ prin membrană în starea de echilibru. Ordonata este potențialul electrochimic al ionilor (ε_s — ε_K pentru K^+, $_s$ — ε_{Na} pentru Na^+); abscisa este distanța în vecinătatea membranei. Lățimea benzii indică mărimea fluxului într-un singur sens. Fluxurile pasive (în jos) și active (în sus) sînt scoase în relief prin haşurarea benzilor. Efluxul pasiv de Na^+ este neglijabil și nu este reprezentat. (După Eccles, *The physiology of nerve cells*, Baltimore, Johns Hopkins Press, 1957).

Generarea potențialului de membrană cu ajutorul unei pompe de sodiu-potasiu. *Starea tranzitorie.* Dacă un sistem nu se află într-un „steady state" — dacă unele cantități se modifică în timp — atunci sistemul se află într-o stare tranzitorie variabilă. Starea tranzitorie a unei celule cu privire la modificările concentrațiilor de ioni și potențialului de membrană poate fi stabilită pe baza proporției cu care se modifică aceste cantități. De exemplu, dacă într-un sistem ce se află în „steady state" $[K^+]_o$ crește brusc, iar $[Na^+]_o$ descrește cu aceeași cantitate, starea tranzitorie care precede instalarea unui nou „steady state" se caracterizează prin două faze distincte: 1) o fază rapidă, care durează cîteva milisecunde, în timpul căreia există o pătrundere netă de sarcină, adică unii

din ionii K^+ adăugaţi străbat membrana şi reduc potenţialul. Reducerea valorii ε_m determină însă creşterea efluxului de K^+ şi a influxului de Cl^- şi un nou ε_m, în care concentraţiile şi voltajul se modifică mult mai încet, se instalează curînd. 2) A doua fază, lentă, durează minute sau ore. În tot acest timp, concentraţiile interne se modifică faţă de noile lor valori de „steady state". Se vor descrie în continuare unele aspecte ale fazei tranzitorii lente. Alte aspecte ale acesteia, precum şi faza rapidă sînt discutate în capitolul al 2-lea.

Faza tranzitorie lentă la celule. Existenţa unei diferenţe de potenţial de repaus între două puncte denotă totdeauna că sarcinile electrice au fost separate. Dacă ieşirea din celulă a unui ion Na^+ este totdeauna însoţită de intrarea unui ion K^+, cum va da naştere această pompă, neutră din punct de vedere electric, potenţialului de membrană? La această întrebare se poate răspunde în mod adecvat considerînd înlănţuirea modificărilor care au loc atunci cînd începe să acţioneze o pompă de Na^+-K^+ într-o celulă ipotetică, al cărei potenţial de membrană este 0 şi al cărei lichid intracelular are aproape aceeaşi compoziţie ca şi lichidul interstiţial. În acest fel, procesele care duc la separarea sarcinilor de o parte şi de alta a membranei şi la stabilirea diferenţelor de concentraţie ionică vor deveni evidente.

Nu este posibil ca un „steady state" să fie realizat dintr-un lichid intracelular avînd o compoziţie identică cu a lichidului interstiţial, deoarece în ultimă instanţă celula are o concentraţie ridicată de anioni (A^-), absentă în mediul lichid înconjurător, şi aceşti anioni nu pot pătrunde prin membrană. Această dificultate poate fi evitată presupunînd că celula ipotetică are un volum iniţial mare, comparat cu volumul său final, şi că lichidul celular constă din lichid interstiţial conţinînd K^+ A^- la o concentraţie scăzută. Se presupune că membrana este perfect elastică, pentru a conţine o pompă de Na^+-K^+ şi pentru a avea aceeaşi permeabilitate ionică ca şi o membrană celulară adevărată. După cum se va arăta mai jos, operaţia efectuată de pompă reduce progresiv volumul celular, pînă cînd în „steady state" ionii de A^- au fost concentraţi la valoarea lor ridicată, menţionată anterior (tabelul 1).

Figura 8 ilustrează modificările care au loc iniţial, cînd pompa de Na^+-K^+ începe să funcţioneze brusc cu o anumită viteză la un moment dat, $t = 0$. Să presupunem că într-o perioadă numită „jiffy" *, 10 000 de ioni Na^+ sînt scoşi din celulă şi că simultan 10 000 de ioni K^+ intră în celulă printr-o suprafaţă de 0,1 mm² de membrană. Acest schimb reduce uşor valoarea $[Na^+]_i$ şi face să crească valoarea $[K^+]_i$. Se presupune că volumul extracelular este infinit şi astfel concentraţiile externe nu sînt modificate de schimbul de ioni. Deşi gradienţii de concentraţie impuşi de acest schimb sînt reduşi, o parte din Na^+ pompat va difuza înapoi în celulă, iar o parte din K^+ va difuza în afara ei. P_K este de aproximativ 50 de ori mai mare decît P_{Na}, astfel încît, dacă gradienţii de concentraţie ai ionilor Na^+ şi K^+ ar fi egali, fluxul net de K^+ ar fi iniţial de 50 de ori mai mare decît fluxul net al Na^+. Totuşi $[K^+]_o$ este de aproximativ 1/40 din $[Na^+]_o$ (tabelul 1). Deoarece $[K^+]_i = [K^+]_o$, un schimb egal de Na^+

* O perioadă „jiffy" este o diviziune scurtă de timp — în acest caz aproape a milioana parte dintr-o secundă, dacă celula are o suprafaţă de 0,1 mm².

și K^+ produce o modificare a $[K^+]_i$ de 50 de ori mai mare decît aceea a $[Na^+]_i$. Rezultatul acestor două efecte este că după 1 „jiffy", K^+ difuzează în afara celulei, cu o viteză de aproximativ $50 \times 40 = 2\,000$ de ori mai mare decît aceea cu care Na^+ difuzează în interiorul celulei.

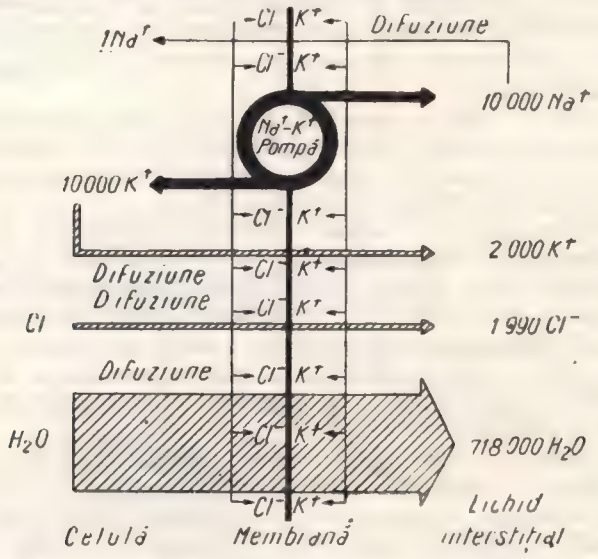


Fig. 8. — Schemă simplificată a mișcărilor de ioni și de apă în timpul primului „jiffy" de funcționare a unei pompe Na^+-K^+ într-o celulă ipotetică. Se presupune că membrana celulară conține o pompă de schimb de Na^+-K^+ și că este de 50 de ori mai permeabilă față de K^+ și Cl^- decît față de Na^+. Se presupune, de asemenea, că celula are un volum inițial mare și că compozițiile ionice ale lichidului interstițial și intracelular sînt aceleași, cu excepția faptului că acesta din urmă conține de asemenea K^+ și A^- la o concentrație scăzută. Lățimea săgeții indică mărimea fluxului. După cum s-a arătat, schimbul între 10 000 de ioni Na^+ și 10 000 de ioni K^+ rezultă într-o mișcare netă de 8 000 K^+ spre interiorul celulei și 9 999 Na^+, 1 990 Cl^- și 718 000 H_2O spre exteriorul celulei. 9 ioni K^+ și Cl^- s-au separat, încărcînd capacitatea membranei (ramificațiile fine de la K^+ și liniile de eflux ale Cl^-). Funcționarea pompei reduce progresiv volumul celular, făcînd să crească ε_m; $[Cl^-]_i$ descrește, iar $[A^-]_i$ crește. În „steady state" toate fluxurile nete se află la zero, iar volumul celular a descrescut pînă cînd $[A^-]_i$ este aproximativ egal cu $[Cl^-]_o$. Viteza de pompare de Na^+-K^+ și permeabilitatea membranei la celulele adevărate sînt de așa natură încît ar fi nevoie de ore întregi pentru a realiza condiția de „steady state".

În primul „jiffy", după începutul pompării de Na^+-K^+, 10 000 de ioni Na^+ și un număr egal de ioni K^+ se înlocuiesc între ei. Să presupunem că, în același „jiffy", 2 000 K^+ difuzează în afara celulei și numai

1 Na^+ difuzează în interiorul celulei; deci 1999 de sarcini pozitive au părăsit celula în primul „jiffy" (fig. 8). Acești cationi vor încărca capacitatea membranei pînă la un potențial oarecare, dacă nu sînt însoțiți de anioni. Membrana este foarte permeabilă față de ionii Cl^-, care sînt prezenți în concentrații ridicate; de aceea Cl^- va însoți majoritatea ionilor K^+ pe măsură ce difuzează spre exterior (adică voltajul membranei atrage anionii spre partea pozitivă).

Ca rezultat al acestei migrări concomitente de Cl^-, sarcina netă a membranei este destul de mică. Să presupunem, de exemplu, că 1 990 Cl^- au străbătut membrana în primul „jiffy". Ca urmare, 9 K^+ rămîn în exces la exteriorul membranei celulare, iar 9 Cl^- în exces în interiorul membranei. Cl^- nu va neutraliza complet excesul de K^+ deoarece singura forță care acționează pentru a mișca ionii Cl^- afară din celulă este gradientul de voltaj; de aceea exteriorul trebuie să fie ușor pozitiv pentru a menține valoarea $[Cl^-]_i$ ceva mai scăzută. Cu alte cuvinte, gradienții de concentrație a K^+ și Cl^- acționează amîndoi pentru a menține un potențial de membrană, care în interior este negativ.

Mișcările ionice nete la sfîrșitul unui „jiffy" de activitate a unei pompe de Na^+-K^+ sînt după cum urmează: Na^+, 10 000 ioni la exterior prin pompă — 1 ion prin difuziune în interior = 9 999 ioni în exterior; K^+, 10 000 ioni în interior prin pompă — 2 000 ioni prin difuziune la exterior = 8 000 ioni în interior; Cl^-, 1 990 ioni la exterior prin difuziune însoțiți de K^+; sarcina netă a membranei, + 9 (ioni de K^+) la exterior și —9 (ioni de Cl^-) în interior; $\varepsilon = q/C = 1{,}4 \times 10^{-10}$ V. Generarea unui voltaj de membrană printr-o pompă neutră de Na^+-K^+ rezultă apoi din diferența de permeabilitate a membranei față de Na^+ și K^+.

Pe lîngă mișcările ionilor apa se va mișca de asemenea spre exteriorul celulei în timpul primului „jiffy". Celula a pierdut 1 999 de cationi (9 999 Na^+ la exterior — 8 000 K^+ în interior) și 1 990 ioni de Cl^-. Astfel 3 989 de particule dizolvate în apă au părăsit celula. Acest fapt a mărit concentrația de apă din celulă, astfel încît ia naștere un gradient redus de o parte și de alta a membranei. Întrucît membrana este foarte permeabilă față de apă, acest gradient împinge apa afară din celulă. Fiecare litru (55,5 M.) de apă din lichidul extracelular conține 0,31 M. de particule. Pentru fiecare particulă care părăsește celula, 55,5/0,31 = 180 molecule de apă trebuie de asemenea să iasă afară. De aceea, 180 × 3 989 = = 718 000 molecule apă părăsesc celula în primul „jiffy". Deci, în cursul unui „jiffy" de acțiune a pompei Na^+-K^+ rezultă o pierdere netă de Na^+, de Cl^- și de apă și un cîștig net de K^+ în interiorul celulei, precum și o creștere a $[A^-]_i$.

În cel de al doilea „jiffy" și în toate celelalte care urmează după ce pompa de Na^+-K^+ a început să funcționeze, de fiecare dată, cîte 10 000 de ioni Na^+ și 10 000 de ioni K^+ sînt pompați prin membrană. Există acum o mică diferență de potențial de o parte și de alta a membranei, care împiedică difuziunea înapoi a K^+ și ajută difuziunea înapoi a Na^+. Totuși $[K^+]_i$ crește și $[Na^+]_i$ descrește. Gradienții de concentrație care rezultă au efecte opuse și mai mari asupra migrărilor de K^+ și Na^+ decît voltajul membranei, deoarece ε_m ia naștere din acestea. De exemplu, puțin mai tîrziu, cînd potențialul este 18 mV (= 60 $\log_{10}2$), $[K^+]_i$ este aproximativ de 3 ori $[K^+]_o$ și 1 000 de ioni K^+ vor difuza în afară, iar 2 Na^+ vor

difuza în celulă în decursul unui „jiffy". Voltajul creşte uşor în timpul fiecărui „jiffy", determinînd ieşirea spre exterior a mai mult Cl^-, iar apa însoţeşte ionii Na^+ şi Cl^-. Modificările concentraţiei, voltajului şi volumului sînt mai mici în fiecare „jiffy" următor. Ieşirea netă de Na^+, Cl^- şi apă reduce volumul celular şi ca urmare creşte $[A^-]_i$. Cu alte cuvinte, pe măsură ce descreşte $[Cl^-]_i$, creşte $[A^-]_i$. Uneori se realizează un „steady state", în care fluxurile de Na^+, K^+, Cl^- şi apă sînt zero, potenţialul membranei este constant, iar $[A^-]_i$ este aproximativ egal cu $[Cl^-]_o$.

Factori care determină potenţialul de echilibru. Valoarea în „steady state" a potenţialului de membrană este în funcţie de raportul dintre P_{Na} şi P_K. Să presupunem că într-o celulă în „steady state", P_{Na} ar descreşte brusc sau P_K ar creşte. Imediat şi în mod trecător, fluxul de K^+ spre exterior ar depăşi fluxul de Na^+ spre interior; astfel, mai multe sarcini s-ar separa de o parte şi de alta a membranei şi ε_s ar creşte. În noul „steady state", ε_s este crescut, iar $[Na^+]_i$ este scăzut. Cel de-al doilea factor care determină ε_s este viteza de pompare a Na^+. În lipsa unei pompe de Na^+-K^+, voltajul membranei în „steady state" este apropiat de zero şi astfel, cu cît viteza de pompare este mai mare, cu atît va fi ε_s mai mare.

Factori care determină volumul celular. Volumul unei celule depinde direct de numărul particulelor dizolvate în lichidul celular. Dat fiind că membrana este foarte permeabilă faţă de apă, nu poate exista un gradient de concentraţie a apei de o parte şi de alta a membranei în „steady state", cu condiţia, desigur, ca apa să nu fie transportată activ. Ca rezultat, concentraţia de apă din celulă devine egală cu concentraţia din lichidul înconjurător. Cu cît este mai mare numărul de particule dizolvate pe unitatea de volum a soluţiei, cu atît este mai mică concentraţia de apă; deci, în ceea ce priveşte egalitatea concentraţiilor de apă, se poate spune că concentraţiile totale ale solviţilor sînt egale.

O mare parte a substanţelor dizolvate în lichidul interstiţial şi în cel intracelular este ionizată. În celulă, A^- constituie aproximativ jumătate din particulele dizolvate. Deoarece ionii de A^- nu pot pătrunde prin membrană şi deoarece ei nu există în cantităţi apreciabile la exteriorul celulei, volumul celular ar fi foarte mare în lipsa pompei de Na^+. Acţiunea pompei de Na^+ reduce $[Na^+]_i$, iar dezvoltarea ulterioară a unui potenţial de membrană reduce $[Cl^-]_i$. O ieşire netă de NaCl reduce în mod corespunzător volumul celular. Deoarece cantitatea totală de A^- dintr-o celulă este relativ fixă, modificările volumului celular reflectă modificările în $[Cl^-]_i$, care la rîndul lor depind de ε_s. Totuşi, dacă ε_s este de 60 mV sau mai mare, $[Cl^-]_i = 0{,}1\ [Cl^-]_o$. De aceea o reducere oarecum mare a ε_s este necesară pentru determinarea unei creşteri apreciabile a volumului celular; de exemplu, la o valoare de $\varepsilon_s = 18$ mV, volumul celular ar creşte cu aproximativ 50%. Pe baza tabloului simplu de transport de ioni dezvoltat aci, se vede că pompa de Na^+-K^+ nu numai că menţine diferenţele de concentraţie ionică şi de potenţial de o parte şi de alta a membranei, dar împiedică totodată umflarea şi plesnirea celulei.

Eritrocitele [5, 6, 7]. Eritrocitele umane reprezintă un tip interesant de concentraţii electrolitice intracelulare: $[Na^+]_i = 20$ μM./cm³, $[K^+]_i = 140$ μM./cm³ şi $[Cl^-]_i = 80$ μM./cm³. Concentraţiile intracelulare de Na^+ şi K^+ sînt aproximativ identice cu acelea din muşchi, dar valoarea $[Cl^-]_i$

este mult mai mare decît în mușchi. De asemenea, membrana eritrocitului este de cîteva mii de ori mai permeabilă față de Cl^- și HCO_3^- decît față de Ka^+ sau Na^+. Permeabilitatea crescută față de anioni este importantă pentru transportul bioxidului de carbon de către sînge (capitolul al 24-lea). Distribuția ionică a eritrocitelor este ușor explicată, dacă presupunem că membrana celulară are o pompă de schimb Na^+-K^+ și că membrana este permeabilă în măsură aproape egală față de Na^+ și de K^+. Dacă se presupune că Cl^- și HCO_3^- sînt distribuiți pasiv, atunci potențialul de membrană este: $\varepsilon_s = \varepsilon_{Cl} = 60 \log_{10} 80/120 = -10$ mV. După cum s-a arătat mai sus, ε_s depinde de raportul dintre P_{Na} și P_K: cu cît P_{Na}/P_K este mai mare, cu atît ε_s este mai scăzut.

O dovadă importantă a existenței pompei de schimb de Na^+-K^+ există în eritrocite. Într-adevăr, una din primele dovezi ale existenței acestui tip de proces de pompare a fost găsită în eritrocite [7]. Măsurătorile fluxului arată că mișcările ionice sînt mai complexe decît era de așteptat în urma acestei explicații simple, totuși este puțin probabil ca ea să nu fie în general corectă. Datorită faptului, că atît $[Cl^-]_i$ cît și P_{Cl} sînt crescute, celula este supusă unor modificări de volum destul de mari și de rapide [6]. Totuși, datorită formei lor de discuri biconcave, aceste celule se pot umfla considerabil fără să plesnească.

Calcularea potențialului de echilibru. Dependența valorii ε_s și a volumului celular (V_c) de P_{Na}/P_K și de viteza de pompare a Na^+ poate fi calculată cu aproximație pe baza anumitor presupuneri: 1) Conținutul celular total de A^- este cunoscut. 2) P_{Na} și P_K sînt valori cunoscute. 3) Ieșirea din celulă a Na^+ se face printr-un schimb de Na^+ și K^+. 4) Viteza ieșirii active a Na^+ (M_{Na}^{out}) este direct proporțională cu $[Na^+]_i$; $M_{Na}^{out} = j_{Na}\,[Na^+]_i$ unde j_{Na} reprezintă viteza specifică de transport activ a Na^+; j_{Na} reprezintă unitatea de permeabilitate. Această presupunere, deși este aproximativ corectă în cazul unui $[Na^+]_i$ apropiat de normal [10], trebuie să fie incorectă pentru $[Na^+]_i$ crescut, deoarece cerințele de energie sînt excesive. Deoarece celulele excitabile trebuie să mențină valoarea $[Na^+]_i$ scăzută (capitolul al 2-lea), pare rațional ca o creștere a $[Na^+]_i$ să determine creșterea efluxului activ de Na^+, cel puțin în mod proporțional. 5) Efectele cantitative ale voltajului membranei asupra fluxurilor ionice sînt cunoscute. Ecuațiile bazate pe aceste presupuneri dau ε_s și V_c în termeni de concentrații ionice externe, cantitatea totală de A^- intracelular și valența sa (Z_A), raporturile j/P_{Na} și P_{Na}/P_K. Totuși în majoritatea celulelor (dar nu în eritrocite), Z_A este aproximativ egal cu 1, iar j/P_{Na} este atît de mare, încît ε_s și V_c nu depind de valoarea exactă a j/P_{Na}. În acest caz, potențialul de membrană în „steady state" și volumul celular sînt date de următoarele ecuații:

$$\varepsilon_s = -\frac{RT}{F} \log_e \frac{[Na^+]_o + [K^+]_o}{[K^+]_o + \frac{P_{Na}}{P_K}[Na^+]_o} \qquad (6)$$

$$V_c = \frac{A^-}{[Na^+]_o \left(1 - \frac{P_{Na}}{P_K}\right)} \qquad (7)$$

Aceste ecuații sînt oarecum mai complicate, dacă Z nu este egal cu 1 sau dacă j_{Na}/P_{Na} este sub 100. Termenul $(P_{Na}/P_K)\,[Na^+]_o$ poate fi considerat o concentrație externă efectivă de Na^+. Din valorile înregistrate în tabelul 1, $P_{Na}/P_K = 1/650$ pentru mușchiul scheletal al mamiferelor. Ecuația

pentru volumul celular arată că V_c este destul de constant pentru valori ale P_{Na}/P_K mult mai scăzute decît 1. Dacă $P_{Na}/P_K = 1$, volumul celular este infinit, după cum este de aşteptat. Aceste ecuaţii sînt numai aproximativ corecte, dar ele arată clar factorii importanţi în determinarea ε_s şi V_c.

pH intracelular [1, 2]. Concentraţiile ionilor de hidrogen (H^+) şi bicarbonat (HCO_3^-) din interiorul celulei nu sînt acelea la care ne aşteptăm pe baza concentraţiilor externe şi a potenţialului de membrană, adică aceşti ioni nu se află în echilibru cu ε_s. Cu ajutorul unor electrozi de sticlă, Caldwell [1] a măsurat direct pH intramuscular al fibrelor musculare ale crabului. Valoarea normală a pH intracelular (pH_i) este de aproximativ 7,0 faţă de $pH_o = 7{,}4$ din plasma sanguină. (Prin definiţie, $pH = -\log_{10} [H^+]$, astfel $[H^+]_i = 10^{-7}$ M./litru sau mM./cm³). Această valoare este în concordanţă cu măsurătorile indirecte efectuate asupra altor ţesuturi. Dacă H^+ ar fi distribuit în conformitate cu voltajul membranei, $[H^+]_i$ ar fi de aproximativ 30 de ori $[H^+]_o$ sau pH_i ar fi $-\log (30\ H_o) = pH_o - \log 30 = 5{,}9$.

Ionii H^+ şi HCO_3^- se combină pentru a forma acidul carbonic: $H^+ + HCO_3^- = H_2CO_3$. Aceasta se descompune la rîndul său în apă şi bioxid de carbon: $H_2CO_3 = H_2O + CO_2$. Bioxidul de carbon este produs în mod constant de către metabolismul celular, iar concentraţia celulară de CO_2 este aproximativ constantă. În fond, există o aprovizionare nelimitată cu CO_2 şi deci şi cu H_2CO_3. $[H_2CO_3]_i$ este în funcţie de viteza metabolismului, precum şi de viteza de transformare în CO_2 şi este constant. Conform legii acţiunii masei, $[H^+]_i\ [HCO_3^-]_i = K[H_2CO_3]_i$, unde K reprezintă constanta de disociere a acidului carbonic. De aceea produsul $[H^+]_i\ [HCO_3^-]_i$ este o constantă, astfel încît o scădere a concentraţiei unuia cauzează o creştere a concentraţiei celuilalt. Deoarece $[H^+]_i$ este de aproximativ 10 ori mai scăzut decît era de aşteptat ţinînd seamă de $[H^+]_o$ şi ε_s, $[HCO_3^-]_i$ este aproape de 10 ori mai mare decît era de aşteptat (măsurarea conţinutului de CO_2 al ţesutului reprezintă o bază pentru evaluarea indirectă a valorii pH_i).

Transportul activ al ionilor de hidrogen [2]. Dacă fie H^+, fie HCO_3^-, fie amîndoi pot pătrunde prin membrană, dezechilibrul dintre concentraţiile externe şi interne de H^+ şi HCO_3^- ne face să presupunem că unul sau ambii ioni sînt transportaţi activ şi anume H^+ afară din celulă sau HCO_3^- în interiorul celulei. Această presupunere este mai necesară prin faptul că producerea de CO_2 în interiorul celulei ar tinde să crească valoarea $[H^+]_i$ deasupra valorilor de echilibru. Nu se ştie nimic despre mecanismul de transport activ al H^+ sau HCO_3^-, dar pare mai probabil ca H^+ să fie transportat afară din celulă decît HCO_3^- să intre în celulă. O ipoteză simplă care să explice transportul de H^+ constă în a presupune că H^+ are o oarecare activitate pentru substanţa transportoare Y a ionului de Na^+ (fig. 6): $H^+ + Y = H^+Y$. Se presupune că H^+Y poate pătrunde prin membrană la fel de uşor ca Na^+Y.

Dacă H^+ este transportat de către pompa de Na^+-K^+ care sînt vitezele relative de transport pentru Na^+ şi H^+? O limită superioară a transportului de H^+ poate fi calculată pe baza datelor lui Keynes şi Maisel [12], care au măsurat efluxul de Na^+ şi consumul de O_2 în muşchiul de broască. Dacă se presupune că o moleculă de CO_2 este produsă pentru fiecare moleculă de O_2 consumată, atunci aproximativ 4 ioni Na^+ sînt scoşi afară din celulă pentru fiecare moleculă de CO_2 produsă. Chiar dacă

cantitatea totală de CO_2 produsă în celulă ar ieşi din aceasta, ca şi H^+ (în pompă) şi HCO_3^-, numai o proporţie aproximativă de 20% din pompa de Na^+-K^+ ar trebui să fie folosită pentru eliminarea ionului H^+.

Numărul de ioni H^+ care trebuie scos în fiecare secundă (eflux) nu este cunoscut, dar este cu mult inferior faţă de producţia totală de CO_2, deoarece permeabilitatea membranei este mai mare faţă de CO_2 decît faţă de ioni. Cea mai mare parte din cantitatea de CO_2 va părăsi celula cu aceeaşi rapiditate cu care s-a produs, iar valoarea $[CO_2]_i$ trebuie să fie numai cu puţin mai mare decît valoarea $[CO_2]_o$, pentru ca efluxul net de CO_2 să fie egal cu proporţia în care este produs CO_2.

Aceleaşi consideraţii sînt valabile pentru H^+, ca şi pentru Na^+ în ceea ce priveşte concentraţiile interne. Cu cît permeabilitatea membranei este mai redusă faţă de $H^+(P_H)$ şi faţă de HCO_3^- (P_{HCO_3}). cu atît este mai redus efluxul activ de H^+ necesar pentru a menţine constantă valoarea $[H^+]_i$. P_H este greu de măsurat pe cale experimentală din cauza disocierii apei. O limită inferioară a vitezei de pompare a H^+ poate fi obţinută presupunînd că $P_{HCO_3} = 0$*. Dacă P_H are aproape aceeaşi valoare ca şi P_{Na}, atunci pentru fiecare 4 000 000 de Na^+ trebuie pompat numai un singur H^+. Datorită razei mici a H^+ hidratat (H_3O^+), permeabilitatea membranei faţă de aceşti ioni este probabil cel puţin tot atît de mare ca şi P_K. În majoritatea ţesuturilor P_K este de aproximativ 100 de ori mai mare decît P_{Na} Dacă P_H este egal cu P_K, atunci un H^+ trebuie transportat afară din celulă pentru fiecare 40 000 Na^+, ceea ce reprezintă o cantitate neglijabilă. Totuşi, afinitatea lui H^+ pentru transportorul Y al Na^+ trebuie să fie destul de mare, aproape egală cu afinitatea sa pentru Na^+.

pH intern şi volumul celular. Volumul celular (V_c) depinde, în mod critic, de $[Cl^-]_i$ şi $[H^+]_i$. $[Cl^-]_i$ este determinat de către ε_s care este în funcţie de transportul de Na^+, iar $[H^+]_i$ este în funcţie de transportul de H^+. Întrucît V_c este direct proporţional cu numărul total al particulelor solvite în interiorul celulei, orice modificare ce măreşte numărul total al acestor particule determină creşterea V_c. O scădere a valorii ε_m măreşte valoarea V_c, deoarece Cl^- intră în celulă. O creştere a pH_i de asemenea determină creşterea numărului total al particulelor de solvit în interiorul celulei, deoarece anionul intern A^- este un acid slab**. A există sub forma anionului A^- şi sub forma HA, cele două forme fiind în echilibru, $HA = H^+ + A^-$. Concentraţia fiecărei forme depinde de $[H^+]_i$. Dacă pH_i ar fi scăzut, prin adăugarea unui acid puternic (ceea ce se poate realiza foarte uşor făcînd să crească $[CO_2]_o$, deoarece H_2CO_3 este aproape complet disociat la un pH_i normal), reacţia de mai sus ar fi deviată spre stînga. Adăugarea de acid face să crească valenţa medie (Z_A) a anionului A^-.

$$H_2CO_3 \downarrow$$

$$H^+ + HCO_3^- + K^+ + A^- = HA + \underbrace{K^+ + HCO_3^-}$$

poate difuza afară din celulă

* Presupunerea că P_{HCO_3} ar fi egal cu zero nu este verosimilă, deoarece $[HCO_3^-]_i$ este de 100 000 de ori mai mare decît $[H^+]_i$ şi chiar un P_{HCO_3}, redus ar putea permite unui mare număr de ioni HCO_3^- să părăsească celula prin difuziune în comparaţie cu numărul de H^+ care difuzează spre interior. Astfel efluxul activ de H^+ sau influxul de HCO_3^- ar trebui să fie mult mai mare.

** A^- nu reprezintă o singură substanţă. În axonul gigant al unui miriapod, A^- constă în mare măsură din izotionat; sînt de asemenea prezenţi aspartaţi, glutamaţi, succinaţi şi fumaraţi. Se pare că aminoacizii, derivaţii aminoacizilor şi fosfaţii reprezintă principalii anioni şi în alte ţesuturi.

Rezultatul este o scădere relativă a numărului de particule ale solvitului din celulă. O parte din A^- s-a combinat cu H^+ pentru a forma HA; K^+ are acum HCO_3^- drept contraioni. K^+ și HCO_3^- pot difuza încet în afara celulei, luînd apa (vezi însă Harris[6]). Ca rezultat s-ar produce o scădere lentă a numărului total de particule ale solvitului din celulă și o scădere corespunzătoare a volumului celular.

Efectele pe care scontăm să le exercite o creștere a $[CO_2]_o$ asupra unei celule constau dintr-o scădere imediată a pH_i[2] și o imediată creștere ușoară sau descreștere a V_c. Aceste efecte imediate cauzează o scădere lentă a V_c. Pe de altă parte, adăugarea de HCl la lichidul interstițial cu un $[CO_2]_o$ menținut constant, provoacă cel mult o descreștere lentă a pH_i și o scădere lentă corespunzătoare a V_c, deoarece influxul pasiv de H^+ (sau efluxul de HCO_3^-) este redus și poate fi contrabalansat de o pompare de H^+ mărită.

Celulele animale și țesutul lor conjunctiv înconjurător nu au suficientă forță de tensiune pentru a se opune modificărilor volumului celular prin dezvoltarea unei presiuni hidrostatice cu o acțiune de contrabalansare de o parte și de alta a membranei celulare. Trebuie presupus că celula animală posedă anumite mecanisme pentru împiedicarea ruperii membranei celulare ca rezultat al umflării. Eșecul parțial al pompei de Na^+-K^+ tinde să mărească pe V_c datorită creșterii lui $[Cl^-]_i$, în special la celulele cu un ε_m scăzut; un eșec concomitent în ceea ce privește ieșirea din celulă a H^+ combinat are însă un efect de împiedicare, deoarece un pH_i care scade poate eventual să determine descreșterea lui V_c. Este de asemenea probabil că celula își poate schimba conținutul total de A^- de-a lungul unei perioade îndelungate. Majoritatea problemelor discutate în această parte sînt speculative. Cu toate acestea, ele au fost incluse, deoarece reglarea pH_i și V_c este importantă pentru înțelegerea unor aspecte ale fiziologiei normale și patologice a celulei.

BIBLIOGRAFIE

1. CALDWELL P. C. — *J. Physiol.*, 1954, *126* : 169.
2. CALDWELL P. C. — *Int. Rev. Cytol.*, 1956, *5* : 229.
3. ECCLES J. C. — *The physiology of nerve cells*, Baltimore, Johns Hopkins Press, 1957, XI, 270 p.
4. FINEAN J. B. — *Exp. Cell. Res.*, 1958, Suppl., *5* : 18.
5. GLYNN I. M. — *Progr. Biophys.*, 1957, *8* : 241.
6. HARRIS E. J. — *Transport and accumulation in biological systems*, New York, Academic Press, 1956, IX, 291 p.
7. HARRIS E. J. și MAIZELS M. — *J. Physiol.*, 1951, *113* : 506.
8. HODGKIN A. L. — *Biol. Rev.*, 1951, *26* : 339.
9. HODGKIN A. L. — *Proc. roy. Soc.*, 1957, *B148* : 1.
10. HODGKIN A. L. și KEYNES R. D. — *J. Physiol.*, 1955, *128* : 28.
11. KEYNES R. D. — *Proc. roy. Soc.*, 1954, *B142* : 359.
12. KEYNES R. D. și MAISEL G. W. — *Proc. roy. Soc.*, 1954, *B142* : 383.
13. KOEFOED-JOHNSEN V. și USSING H. H. — *Acta physiol. scand.*, 1958, *42* : 298.
14. LING G. și GERARD R. W. — *J. cell. comp. Physiol.*, 1949, *34* : 383.
15. MURPHY Q. R. — Ed. *Metabolic aspects of transport across cell membranes*, Madison, University of Wisconsin Press, 1957, XXIV, 379 p.
16. SCHMITT F. O. — *Exp. Cell. Res.*, 1958, *Suppl. 5* : 33.
17. SHANES A. M. — *Pharmacol. Rev.*, 1958, *10* : 59.
18. *Symp. Soc. exp. Biol.*, 1954, *8* : VII, 516 p.

Partea a II-a

Nervii şi muşchii

Capitolul al 2-lea

Potenţialul de acţiune. Proprietăţile de transmisie şi excitabilitate ale membranei celulare

J. Walter Woodbury şi Harry D. Patton

Fenomenele electrice în repaus şi în acţiune

Potenţialul de repaus sau de echilibru
Înregistrarea potenţialului de acţiune
Pragul şi legea „tot sau nimic"
Excitarea nervului; proprietăţi de transmisie
Circuit echivalent
Curba de intensitate-durată
Efectul fluxului de curent subliminar asupra excitaţiei
Perioada refractară; revenirea după excitaţie
Modificări ale permeabilităţii faţă de ioni asociate cu potenţialul de acţiune
Efectele concentraţiei externe de sodiu asupra potenţialului de acţiune
Propagarea potenţialului de acţiune
Conductibilitatea în salturi
Rolul ionilor organici

Biofizica conducerii nervoase

Proprietăţile de transmisie ale nervilor
Măsurarea proprietăţilor de transmisie
Fluxul de curent prin rezistenţe
Legea lui Ohm
Rezistenţa longitudinală a unui axon
Conductanţa şi permeabilitatea membranei
Circuitul echivalent al unui axon
Constanta de timp a membranei
Constanta de spaţiu a membranei
Rezumat
Proprietăţile membranei excitabile
Activităţi la nivelul potenţialului-prag
Clamparea voltajului de membrană
Curentul ionilor de sodiu
Curentul ionilor de potasiu
Conductanţele ionilor de sodiu şi potasiu

Dependența de voltaj a conductanțelor ionilor de sodiu și potasiu
Activarea și inactivarea conductanței ionilor de sodiu
Potențialul de acțiune
Repolarizarea
Schimbul de ioni în perioada de activitate
Propagarea potențialului de acțiune
Impulsul nervos ca o undă
Unele aspecte ale excitabilității
Comportamentul „tot sau nimic"; excitabilitatea
Perioada refractară
Curba de intensitate-durată
Acomodare și bloc
Viteza de conductibilitate

Producerea și propagarea impulsului nervos reprezintă un domeniu în care cunoștințele au crescut foarte mult în ultimii ani datorită descoperirilor din domeniul fiziologiei, elaborării de metode ingenioase de înregistrare și aplicării fizicii și matematicii. Este faza cantitativă a fiziologiei. Din păcate explicația fizică a funcțiilor neurale subcelulare nu poate fi înțeleasă cu ușurință. Din această cauză, capitolul este împărțit în două părți. Prima cuprinde o prezentare descriptivă a fenomenelor și factorilor importanți de producere și propagare a impulsului nervos, cu unele indicații asupra direcției în care se află explicațiile și dovezile. Partea a II-a se referă în mare la aceleași probleme, prezentînd explicațiile fizice necesare pentru o înțelegere aprofundată a fenomenelor descrise în prima jumătate a capitolului.

În capitolul 1 s-a subliniat că capacitatea de a separa ioni încărcați electric este o proprietate comună membranelor tuturor celulelor vii. Datorită acestei proprietăți se dezvoltă și se mențin potențiale de membrană stabile. În afară de aceasta, membranele anumitor celule posedă proprietatea distinctivă a excitabilității. În celulele excitabile, o modificare a mediului (numită stimul) poate atrage după sine o modificare trecătoare a permeabilității membranei față de ioni. La rîndul său, această modificare trecătoare a permeabilității determină o modificare trecătoare a potențialului de membrană. Celulele nervoase (neuronii), celulele musculare și celulele glandulare sînt cele trei tipuri importante de celule excitabile.

În celulele excitabile alungite, cum sînt acelea ale țesutului nervos și muscular, modificarea provocată de stimul nu se limitează numai la locul de aplicare a stimulului. O dată declanșată, modificarea se extinde cu rapiditate de la locul de aplicare a stimulului în regiunile adiacente ale membranei și astfel ea se propagă ca o undă pe membrana întregii celule. Această proprietate este cunoscută sub numele de *conductibilitate* sau *autopropagare*. Modificarea propagată este cunoscută sub numele de *impuls*; manifestarea sa electrică se numește *potențial de acțiune*. În felul acesta celulele nervoase și musculare, datorită proprietăților lor de excitabilitate și de conductibilitate, sînt adaptate pentru transmiterea de mesaje (impulsuri) dintr-o parte a corpului într-alta și aceste mesaje constituie baza comportamentului de adaptare la modificările de mediu sau la stimuli.

Un exemplu simplu și concret poate ilustra modul în care sistemul nervos detectează modificările survenite în mediu și transmite mesaje mușchilor care, prin contracție, inițiază mișcarea adecvată. Dacă mîna atinge un obiect fierbinte, mușchii brațului se contractă, astfel încît mîna se retrage, iar distrugerea țesutului este fie evitată, fie limitată. Deși

acest răspuns de adaptare are loc numai într-o fracțiune de secundă, se poate arăta că este vorba de următoarea înlănțuire de fapte, ilustrate sub forma unei diagrame în fig. 9. Stimulul (căldura și lezarea țesutului) dă naștere unor impulsuri în terminațiile nervoase care se află în piele (A). O dată ce au luat naștere, aceste impulsuri sînt propagate de-a lungul *fibrelor nervoase aferente* care străbat rădăcina dorsală, pentru a ajunge

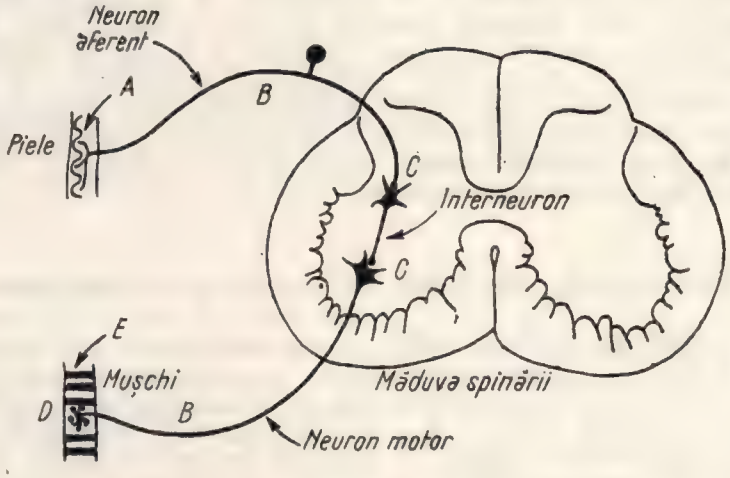


Fig. 9. — Diagrama unui arc reflex simplu. Excitația neuronilor aferenți se produce în punctul *A*. Conducerea impulsurilor are loc în fibrele nervoase *B*. Impulsurile sînt conduse spre sistemul nervos central în fibrele aferente și apoi se depărtează de sistemul nervos central și pătrund în neuroni motori. Transmiterea sinaptică între neuroni are loc în *C*. Transmiterea neuromusculară are loc în *D*. Contracția apare în fibra musculară *E*.

în măduva spinării, unde sînt propagate la a doua celulă nervoasă, un *interneuron*. Impulsul ajuns în terminațiile aferente intraspinale constituie un stimul pentru interneuroni și impulsul rezultat este propagat unui al treilea neuron, *neuronul motor* sau *eferent*, în care este generat un alt impuls. Acesta este propagat prin rădăcina ventrală spre mușchi, unde el constituie stimulul care dă naștere unui impuls muscular, ce se propagă apoi cu rapiditate deasupra membranei celulei musculare. Concomitent cu difuzarea impulsului deasupra membranei musculare sînt activate elementele contractile și astfel ia naștere mișcarea. Întregul sistem, incluzînd neuronul aferent, interneuronul, neuronul motor și mușchiul, reprezintă un *arc reflex simplu*. În sisteme reflexe mai complexe se pot interpune mulți interneuroni. În afară de aceasta, organul efector final nu trebuie să fie mușchiul scheletal *(arc reflex somatic)*, ca în exemplul anterior, ci poate fi un mușchi neted, mușchiul cardiac sau un țesut glandular *(arc reflex vegetativ)*.

Arcul reflex somatic este un mecanism fiziologic prin care organismul reacționează în vederea adaptării sale la mediul extern. Arcurile reflexe autonome sînt răspunzătoare pentru adaptările automate ale structurilor viscerale (de exemplu, inima și vasele sanguine), prin care orga-

nismul se adaptează nu numai la modificările mediului extern (de exemplu, temperatura), dar şi la modificările mediului intern datorită comportamentului somatic (de exemplu, exerciţiul). Principiul arcului reflex pătrunde deci în toate fazele fiziologiei şi de aceea este tratat amănunţit în primele capitole ale acestei cărţi.

În acest scop este indicat să împărţim arcul reflex în părţile sale componente. În acest capitol şi în cel următor se va descrie natura mesajului primit, adică impulsul şi modul în care a luat naştere. În capitolul al 4-lea este expusă transmiterea mesajului de la nerv la muşchi, membrana musculară şi mecanismul contractil al muşchiului (*D* şi *E* în fig. 9). Capitolul al 5-lea este consacrat mecanismului de excitare a celulei nervoase de către altă celulă nervoasă (*C* în fig. 9), iar capitolele al 6-lea, al 9-lea şi al 10-lea prezintă sintetic organizarea funcţională a sistemelor de reglare reflexă somatică şi autonomă.

Fenomenele electrice în repaus şi în acţiune [5, 7]

S-a stabilit de peste un secol că impulsul nervos este un fenomen electric. Totuşi, o imagine clară asupra mecanismului potenţialului de acţiune nu s-a putut forma decît o dată cu elaborarea tehnicilor de înregistrare intracelulară, care au fost introduse în 1939—1940 în mod independent de către Cole şi Curtis în S.U.A. şi de către Hodgkin şi Huxley în Anglia.

Măsurarea directă a potenţialelor de membrană a întîrziat atît de mult datorită faptului că majoritatea fibrelor musculare şi nervoase ale mamiferelor sînt foarte mici (de obicei, cu un diametru sub 100 μ) şi de aceea greu de străpuns cu ajutorul unui electrod de înregistrare. În 1936, J. Z. Young a descoperit la un miriapod şi la sepie fibre nervoase gigante sau axoni cu diametrul atingînd 1 mm. În cazul unor fibre nervoase atît de mari este relativ uşor să se introducă un electrod intern de-a lungul axonului şi să se măsoare potenţialul său în raport cu un electrod situat extern. De asemenea, din axonul gigant pot fi extrase cantităţi de axoplasmă suficiente pentru a permite analiza lor chimică. Primele studii ale potenţialelor de membrană ale fibrelor nervoase „în repaus" şi „excitate" au fost făcute pe astfel de fibre gigante. Ulterior, o dată cu dezvoltarea ultramicroelectrozilor (vezi capitolul 1), a devenit posibilă confirmarea pe fibrele nervoase şi musculare ale mamiferelor a observaţiilor efectuate pe axonii giganţi.

Potenţialul de repaus sau de echilibru. Ca şi alte celule, fibrele nervoase şi musculare menţin un potenţial stabil (negativ în interior) de o parte şi de alta a membranelor lor. Acest potenţial stabil este denumit de obicei *potenţialul de repaus* pentru a-l deosebi de potenţialul de acţiune. În capitolul 1 s-a arătat că valoarea potenţialului de repaus generat de pompa de sodiu-potasiu este în mare măsură în funcţie de permeabilitatea relativă a membranei faţă de ionii de sodiu şi potasiu; cu cît raportul dintre permeabilitatea faţă de potasiu şi aceea de sodiu va fi mai mare, cu atît mai mare va fi şi potenţialul. La nervi şi la muşchi, acest raport este destul de crescut, de aproximativ 50/1, iar potenţialul de repaus este de —70 pînă la — 90 mV. În „steady state", anionii de clor sînt distribuiţi în echilibru cu potenţialul de repaus, în timp ce concentraţia internă de sodiu este mult mai scăzută, iar concentraţia internă

de potasiu mai mare decît era de aşteptat, ţinînd seama de potenţialul de membrană.

Întrucît membrana are un grad relativ ridicat de permeabilitate faţă de potasiu, potenţialul de repaus poate fi în mare măsură modificat prin modificarea concentraţiei de potasiu în mediul lichid în care este introdus un nerv sau muşchi excizat. O creştere a concentraţiei externe de ioni de potasiu determină creşterea de moment a influxului lor şi astfel reduce sarcina membranei şi potenţialele. Deci, în ceea ce priveşte răspunsul la modificările concentraţiei externe de potasiu, celula se comportă ca şi cum ar fi permeabilă numai faţă de potasiu, adică, ca un electrod de potasiu. Aceasta este valabil în special în cazul unor concentraţii externe mai mari ale potasiului şi, cu oarecare aproximaţie, potenţialul de repaus egalează potenţialul de echilibru al potasiului. În 1902, Bernstein a emis părerea că potenţialul de repaus rezultă din gradientul de concentraţie a potasiului. El şi-a fundamentat ipoteza pe constatarea că potenţialul de leziune (care este proporţional cu potenţialul de repaus) este direct proporţional cu temperatura absolută. Variaţia potenţialului de membrană în raport cu concentraţia externă de potasiu constituie dovada cea mai concludentă a veridicităţii punctului de vedere al lui Bernstein. Deşi acest punct de vedere este incomplet în lumina cunoştinţelor actuale, el a putut fi modificat abia în ultimii cîţiva ani [21]. Efectele concentraţiei externe de potasiu asupra potenţialului de repaus al unui muşchi scheletal excizat sînt arătate în fig. 10. Deoarece $\varepsilon_K = 58 \log_{10} [K^+]_o / [K^+]_i$, dacă vom raporta potenţialul de repaus la logaritmul concentraţiei externe de potasiu rezultă o linie dreaptă cu o pantă de 58 mV pentru fiecare a zecea modificare a concentraţiei externe de potasiu, dacă potenţialul de membrană este într-adevăr un potenţial de echilibru al potasiului.

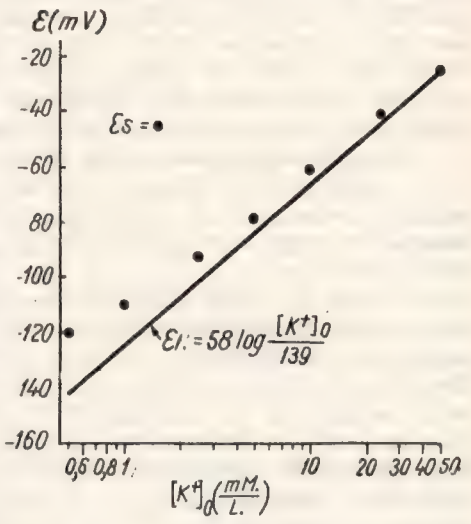


Fig. 10. — Modificări imediate ale potenţialului de echilibru de membrană (ε_s) *în fibrele muşchiului croitor al broaştei, produse de modificări ale concentraţiilor externe de potasiu* $[K^+]_o$. *Abscisa:* $[K^+]_o$ pe o scară logaritmică; *ordonata:* ε_s, potenţialul lichidului intracelular minus potenţialul lichidului extracelular. Punctele reprezintă rezultatele experimentale. Linia dreaptă reprezintă potenţialul de echilibru pentru potasiu, ε_K. De notat că, în cazul unor valori mari $[K^+]_o$, ε_s se modifică paralel cu ε_K şi că, în cazul unor concentraţii normale de K^+ ε_s se modifică mai puţin rapid decît ε_K. (După Adrian, *J. Physiol.*, 1956, *133*: 631).

Punctele îngroşate indică potenţialul membranei măsurat pentru diferite valori ale $[K^+]_o$, ultima fiind raportată la o scară logaritmică; linia îngroşată arată relaţia dintre ε_K şi $[K^+]_o$ calculată pe baza ecuaţiei Nernst. În conformitate cu ipoteza, potenţialul de membrană descreşte

pe măsură ce $[K^+]_o$ crește, iar cînd $[K^+]_o = [K^+]_i$ potențialul de membrană este zero. Mai mult decît atît, potențialul de membrană variază liniar cu log $[K^+]_o$, așa cum se prevede pe baza ecuației Nernst. Totuși, la valori scăzute ale $[K^+]_o$ (aproape de valorile normale pentru lichidul extracelular), curba deviază de la direcția liniară, iar creșterea valorii $[K^+]_o$ nu dă loc la modificarea de potențial la care ne-am fi așteptat. Această deviere de la valorile calculate reflectă acțiunea pompei de Na^+-K^+. În cazul unor valori normale și apropiate de normal ale $[K^+]_o$, o parte importantă a influxului de K^+ este propulsată de către pompă. În cazul unor valori mai mari ale $[K^+]_o$, *proporția* influxului total de K^+, datorită acțiunii neîntrerupte a pompei, este diminuată, iar potențialul de membrană se apropie de ε_K, așa cum este de așteptat pe baza ecuației Nernst.

Înregistrarea potențialului de acțiune. Dacă un curent electric scurt * este trecut prin membrana unui axon sau a unei celule musculare spre exterior, potențialul de membrană trece printr-o serie de modificări caracteristice pentru celulele excitabile. Această succesiune reprezintă potențialul de acțiune.

Figura 11 arată diagramatic metoda experimentală pentru punerea în evidență și înregistrarea potențialului de acțiune într-o fibră nervoasă și prezintă simbolurile pentru un stimulator cu electrozii săi și pentru dispozitivul de înregistrare cu electrozii săi de plumb. Fibra este excitată cu 2 perechi de electrozi de stimulare (S_1 și S_2) situați la distanțe diferite de locul de înregistrare (R). Cînd microelectrodul pătrunde în axon, este înregistrat potențialul de echilibru sau de repaus. Cînd un șoc electric scurt (semnalat de către dispozitivul de șoc) este aplicat pe nerv prin S_1, potențialul de membrană descrește rapid spre zero și sub zero, *în așa fel încît pentru o scurtă perioadă potențialul de membrană este inversat*, adică interiorul devine pozitiv față de exterior. Apoi potențialul revine ceva mai încet la nivelul de repaus. Potențialul de acțiune al unei fibre din rădăcina dorsală la pisică este arătat în fig. 11. Pentru astfel de fibre mari, mielinizate, durata potențialului de acțiune este de 0,5—0,6 milisecunde, iar amplitudinea totală este deseori 120 mV, depășirea datorîndu-se unei valori de 30 mV. Cînd se aplică șocul pe electrodul mai îndepărtat S_2 în loc de S_1, succesiunea etapelor este exact aceeași, cu excepția perioadei de latență (intervalul de timp între producerea șocului și începerea potențialului de acțiune), care este mai lungă. Cercetările sistematice arată că această perioadă latentă este în legătură directă cu distanța dintre electrozii stimulatori și electrozii de înregistrare. Potențialul de acțiune se dovedește a fi deci o scurtă inversiune de potențial la nivelul membranei, începînd în dreptul electrozilor de stimulare și deplasîndu-se cu o viteză constantă, sub formă de undă, de-a lungul axonului.

Pragul și legea „tot sau nimic". O etapă esențială în crearea unui potențial de acțiune prin orice mijloc o constituie scăderea potențialului de membrană pînă la o valoare critică, numită *prag*. Această etapă, o dată realizată, potențialul de acțiune se dezvoltă în explozii și de aceea este

* Țesuturile excitabile pot fi stimulate și prin mijloace mecanice sau chimice; în munca experimentală se folosesc însă aproape exclusiv stimulii electrici, deoarece intensitatea lor poate fi modificată cu ușurință și cantitativ și deoarece stimulii electrici slabi, chiar dacă sînt repetați de mai multe ori, nu distrug țesutul.

complet independent față de stimul. *Energia pentru potențialul de acțiune este conținută în axon; stimulul, prin scăderea potențialului de membrană servește numai pentru atragerea axonului în activitate.* Astfel, o dată ce stimulul ajunge la o intensitate suficientă pentru a face să scadă potențialul de membrană la o valoare liminară critică, orice creștere în plus a intensității stimulului nu are efect asupra amplitudinii potențialului de acțiune. Pentru un stimul dat, axonul sau răspunde cu un potențial de acțiune complet, sau nu răspunde de loc; comportamentul său este deci „tot sau nimic" *. Nu trebuie să se considere că potențialele de acțiune ale unui axon au totdeauna aceeași amplitudine; mulți factori pot modifica rezervele de energie ale axonului și deci și amplitudinea potențialului de acțiune. Totuși, pentru orice stare dată, axonul va avea totdeauna un răspuns față de un stimul liminar. Pentru o discuție ulterioară a legii „tot sau nimic" vezi capitolul al 4-lea.

Excitarea nervului; proprietăți de transmisie. În experiența prezentată în fig. 11, potențialul de membrană a fost adus la valoarea liminară prin trecerea unui curent electric prin doi electrozi așezați în contact cu fibra. O mare parte din acest curent (fig. 12) trece de la anod la catod prin lichidul extern cu rezistență joasă, care înconjură fibra și afectează numai indirect potențialul de membrană. Totuși, o parte din curent trece prin membrană dedesubtul catodului și adiacent față de acesta, apoi trece prin axoplasmă și iese afară prin membrană în apropierea catodului. Densitatea fluxului interior și exterior de curent atinge maximul chiar dedesubtul anodului, respectiv al catodului. Fluxul de curent *prin* membrană are un efect pronunțat asupra potențialului de membrană, deoarece membrana are rezistență. Cînd curentul se scurge prin rezistențe se produce o scădere de potențial de o parte și de alta a acestora. În dreptul catodului, pe unde curentul se scurge *afară prin membrană*, scăderea de potențial (pozitiv în interior și negativ în exterior) are semnul schimbat față de potențialul de membrană în repaus (negativ în interior, pozitiv în exterior) și de aceea potențialul de membrană scade; se spune că membrana este *hipopolarizată* sau *depolarizată*. În dreptul anodului, curentul se scurge în interior prin membrană, iar potențialul de membrană crește: membrana este *hiperpolarizată*. Potențialul de acțiune începe în dreptul catodului, dacă fluxul de curent de o parte și de alta a membranei este suficient pentru a reduce potențialul de membrană pînă la valoarea liminară. Lucrurile se petrec invers la anod, unde fluxul de curent spre interior, prin rezistența membranei, hiperpolarizează membrana iar excitabilitatea (adică ușurința declanșării unui potențial de acțiune) descrește.

A considera membrana ca un simplu circuit de rezistență constituie un mijloc util pentru a constata modificările potențialului de membrană însoțite de fluxul de curent de o parte și de alta a membranei, însă un tablou fidel al efectului unor astfel de fluxuri de curent trebuie să includă și faptul că membrana de înaltă rezistență, care separă lichidele externe și interne cu o mare conductibilitate, reprezintă un con-

* Aceste afirmații se aplică numai la axoni izolați. Un nerv își va grada răspunsul în funcție de stimulii electrici gradați, deoarece axonii care formează nervul au praguri diferite.

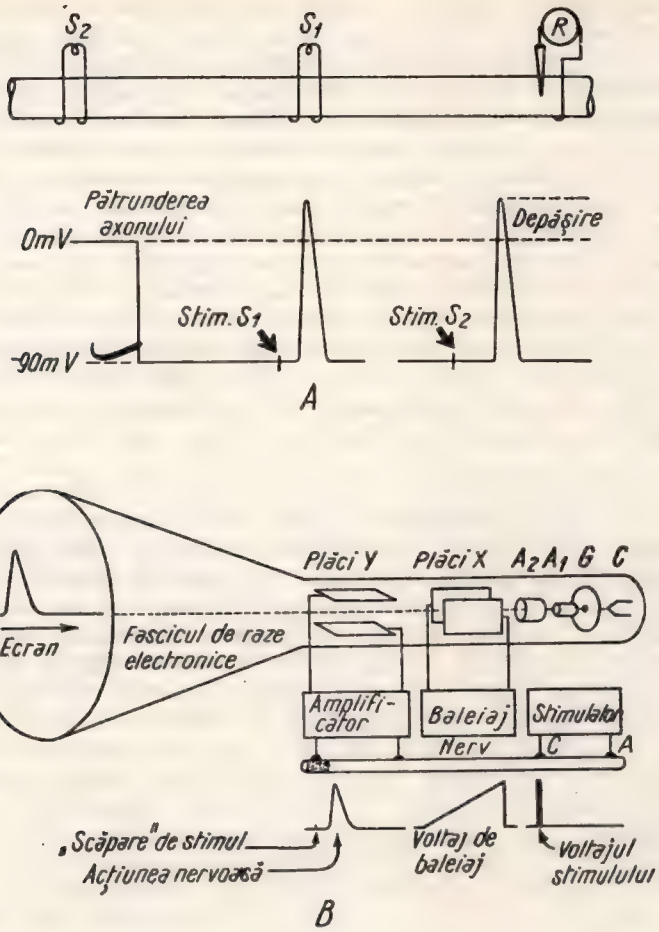

S2
S1
R
Pătrunderea axonului
0mV
-90mV
Stim. S1
Stim. S2
Depășire
A
Ecran
Fascicul de raze electronice
Plăci Y
Plăci X
A2 A1 G C
Amplificator
Baleiaj
Stimulator
Nerv
C
A
„Scăpare" de stimul
Acțiunea nervoasă
Voltaj de baleiaj
Voltajul stimulului
B
0
mV
-100
0
0,5
1,0
milisec.
Rădăcina nervului dorsal de pisică
C

Fig. 11

Fig. 11 — A (sus) — diagramă schematică ilustrînd o metodă pentru studierea activităţii electrice a fibrelor nervoase. Două perechi de electrozi stimulatori, S_1 şi S_2, sînt aplicate pe un trunchi nervos înţepat la distanţe diferite de microelectrodul de înregistrare *(mult spre dreapta)*. Microelectrodul poate fi introdus în orice fibră din trunchi.

Mai jos, diagrama unei succesiuni de modificări ale potenţialului, înregistrate cu microelectrodul introdus într-o fibră cînd trunchiul nervos este stimulat cu şocuri scurte aplicate întîi pe S_1 şi apoi pe S_2. *Abscisa:* timpul, de ordinul cîtorva milisec.; *ordonata:* potenţialul de membrană în milivolţi. Cînd microelectrodul este introdus într-o fibră nervoasă, potenţialul înregistrat se modifică brusc de la 0 la aproximativ —70 pînă la —90 mV. După stimularea în S_1 (indicată pe înregistrare prin „scăparea" stimulului), un potenţial de acţiune (PA) este înregistrat după un interval scurt, dar bine stabilit. Un PA creşte rapid pînă la un vîrf (depolarizare) şi apoi revine ceva mai încet la valoarea constantă (repolarizare). În vîrful PA potenţialul de membrană şi-a schimbat semnul, interiorul fiind pozitiv faţă de exterior. Depolarizarea şi repolarizarea au loc în aproximativ 0,5 milisec. După o pauză indicată printr-o întrerupere a liniei, nervul este stimulat în S_2. Se înregistrează un PA identic, dar întîrzierea este mai mare.

B (mijloc) — diagrama aparatului pentru stimularea ţesutului nervos şi pentru obţinerea înregistrărilor răspunsului acestuia. Aparatul de înregistrare este un osciloscraf cu raze catodice. Înregistrările sînt obţinute prin fotografierea ecranului, în timp ce spotul format de fasciculul de raze electronice care atinge materialul fluorescent al ecranului trasează modificările electrice imprimate pe plăcile de deflecţie X şi Y. În interiorul tubului, catodul (C) serveşte drept sursă de electroni, reţeaua (G) controlează intensitatea fasciculului de raze electronice, precum şi luminozitatea spotului, primul anod (A_1) comprimă fluxul de electroni într-un fascicul îngust, iar cel de-al doilea anod (A_2), fiind puternic pozitiv, accelerează fasciculul de electroni. Stimulatorul aplică un voltaj scurt (sau de orice ordin) pe electrozii de stimulare a nervului, dintre care unul este catodul (C) şi celălalt anodul (A). Modificările de potenţial din nerv şi acţiunea nervoasă sînt transmise spre amplificator cu ajutorul electrozilor de înregistrare şi de acolo spre plăcile Y ale osciloscrafului cu raze catodice, pentru a provoca o deplasare verticală a spotului. În momentul stimulării, o „scăpare" de stimul provoacă o deflecţie în amplificator. Intervalul dintre acest moment şi începutul acţiunii reprezintă perioada latentă, care în acest exemplu este determinată de perioada de conductibilitate. Baleiajul generează un voltaj de baleiaj „în dinte de fierăstrău", care deplasează raza de la stînga la dreapta, cu o viteză constantă. Baleiajul se repetă de mai multe ori în fiecare secundă. Stimulul se aplică într-un moment stabilit după începutul fiecărui baleiaj, astfel încît activitatea nervului este trasată ca o funcţie de timp, aşa cum a fost indicată pe ecran în diagramă. (După Erlanger şi Gasser, *Electrical signs of nervous activity*, Philadelphia, University of Pennsylvania Press, 1937.

C (jos) — trasarea potenţialului de acţiune înregistrat de la o fibră a rădăcinii nervului dorsal de pisică. Distanţa de conductibilitate aproximativ 1 cm. Fotografia a fost o expunere dublă, constînd dintr-un baleiaj, atunci cînd microelectrodul se afla în fibră şi un alt baleiaj cînd electrodul era scos din fibră.

densator. Proprietăţile de condensator ale membranei nu modifică sensul unei schimbări de voltaj produsă de fluxul de curent de o parte şi de alta a membranei, în schimb ele influenţează foarte mult timpul şi distribuţia în spaţiu a modificării voltajului.

Deoarece voltajul este proporţional cu sarcina unui condensator, un curent care se scurge în afară prin membrană în dreptul catodului trebuie să neutralizeze unele din sarcinile electrice de pe membrană

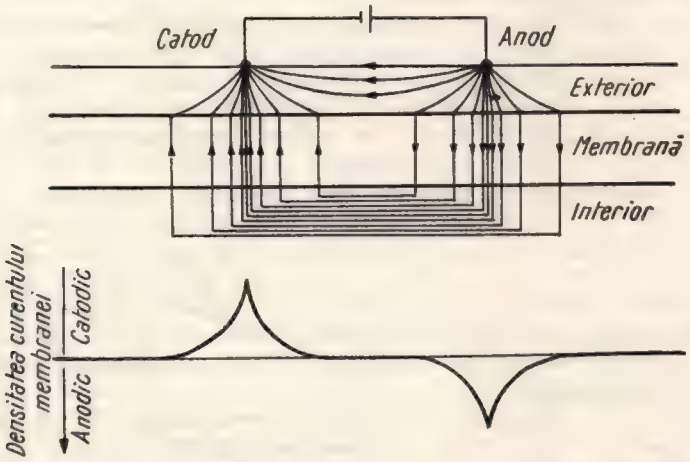


Fig. 12. — Diagrama distribuţiei curentului într-o fibră nervoasă în timpul trecerii unui curent constant venind de la o sursă exterioară. Este prezentat numai un segment de fibră. *Sus*, liniile cu indicaţiile sensului arată căile aproximative ale fluxului de curent. Liniile cu spaţii reduse între ele indică o densitate mare a curentului. Curentul difuzează de la electrozi în toate sensurile şi trece prin membrană, distribuindu-se pe o suprafaţă mare. De notat că curentul se distribuie lateral în regiunile extrapolare. Distribuirea laterală a curentului este ilustrată *jos* prin înregistrarea densităţii liniilor curentului (curentul membranei) faţă de distanţa de-a lungul nervului. Curentul scade exponenţial o dată cu creşterea distanţei faţă de electrod. Pe măsură ce electrozii sînt aduşi mai aproape unul de celălalt, efectele anodice şi catodice se întrepătrund în regiunea interpolară. Potenţialul de membrană într-un punct este modificat proporţional cu densitatea curentului în acel punct.

pentru a reduce voltajul. Curentul constă din fluxul unor sarcini electrice şi este necesar un anumit timp pentru modificarea sarcinii de pe membrană; în consecinţă, condensatorul-membrană acţionează în vederea încetinirii modificărilor voltajului de membrană produse de fluxul de curent de o parte şi de alta a membranei, în orice punct de pe fibră.

Deoarece lungimea fibrelor nervoase şi musculare depăşeşte de mii de ori diametrul lor, rezistenţa axoplasmei faţă de fluxul de curent este destul de mare, astfel încît în diferitele puncte ale axoplasmei pot exista diferenţe de potenţial. De îndată ce potenţialul de membrană se modifică într-una din regiuni, curentul începe să se scurgă în aceasta, venind din

regiunile adiacente ale membranei. Sarcinile electrice de pe membrana adiacentă polarizată în mod normal trec prin lichidul interstiţial spre regiunea depolarizată prin membrană şi înapoi prin axoplasmă la un punct opus exact punctului de plecare, reducînd astfel sarcina şi voltajul în acel punct. Deoarece aceste sarcini întîmpină rezistenţă în drumul lor prin axoplasmă, modificarea de potenţial din regiunile adiacente este mai înceată decît modificarea de potenţial din dreptul catodului. Acest comportament, care va fi descris mai amănunţit în cele ce urmează, poate fi sintetizat în afirmaţia că variaţiile potenţialului de membrană, produse de curentul aplicat într-un punct, sînt maxime în dreptul electrodului şi diminuează progresiv pe măsură ce distanţa de la electrod creşte. Variaţiile de potenţial urmează o curbă exponenţială care scade la început foarte rapid şi apoi din ce în ce mai încet, pe măsură ce creşte distanţa. Fig. 15 ilustrează aceste proprietăţi de transmisie ale fibrelor nervoase şi musculare, aşa cum s-a demonstrat prin metoda microelectrodului intracelular.

Circuit echivalent. Ca urmare a consideraţiilor de acest fel, axonul este privit ca un circuit echivalent, aşa cum este arătat în fig. 17. Acest circuit include condensatori datorită tecii izolatoare şi rezistenţelor, deoarece atît membrana, cît şi axoplasma opun rezistenţă. O astfel de schemă explică aspectele spaţiale şi temporale ale potenţialului de dedesubtul catodului. Aspectele cantitative ale circuitului echivalent vor fi arătate ulterior. Deocamdată este suficient să considerăm un condensator ca un rezervor, iar rezistenţa ca un tub parţial îngustat pentru a urmări, de exemplu, cum se produce modificarea de potenţial în dreptul catodului.

Curba de intensitate-durată. Intensitatea unui curent aplicat abrupt (undă rectangulară) necesară pentru a da naştere unui impuls în axon este în funcţie de perioada de timp în care se scurge curentul. Pentru ca un impuls să ia naştere, membrana trebuie să fie depolarizată pînă la prag într-un anumit punct. Dacă curentul aplicat într-un punct de pe axon se scurge în decursul unei perioade mai îndelungate, condensatorii membranei se vor încărca, iar modificarea potenţialului de membrană va fi maximă pentru acel curent. De aceea, intensitatea liminară pentru un stimul prelungit este mai redusă decît aceea pentru un stimul care nu durează destul de mult pentru a încărca complet condensatorul membranei. O curbă care face legătura între intensitatea unui stimul liminar şi durata sa se numeşte *curba de intensitate-durată* (fig. 13). Curba de intensitate-durată este determinată experimental prin aplicarea unor electrozi stimulatori externi pe un nerv sau un muşchi întreg şi măsurînd pentru fiecare durată de pulsaţie curentul minim care va excita nervul sau muşchiul.

Forma curbei de intensitate-durată este aproximativ aceeaşi pentru toate ţesuturile, deşi scăderile pentru timp şi curent diferă. Explicaţia matematică a formei curbei este dată într-una din paginile următoare. Cronaxia reprezintă pur şi simplu un punct de pe curba de intensitate-durată, adică perioada necesară pentru ca un curent cu o intensitate dublă faţă de reobază să excite o celulă. Cronaxia este mai mare pentru muşchi decît pentru nerv.

Efectul fluxului de curent subliminar asupra excitabilităţii. Deşi fluxul de curent prin membrană trebuie să fie suficient pentru a determina scăderea potenţialului de membrană la un anumit nivel critic înainte de

producerea unui potențial de acțiune, curenți mai slabi produc modificări decelabile ale excitabilității. Pentru a măsura modificările excitabilității produse de un șoc subliminar, este necesară determinarea excitabilității la diferite intervale de timp prin utilizarea unui al doilea șoc de intensitate variabilă. Este posibil să se determine evoluția în timp a unei modificări de excitabilitate cauzată de primul șoc. Acest procedeu, cunoscut sub numele de *„tehnică de condiționare-testare"* este larg utilizat în neurofiziologie; șocul folosit pentru a produce modificarea este numit „șoc de condiționare", iar cel utilizat pentru a măsura sau testa modificarea survenită este denumit „șoc-test".

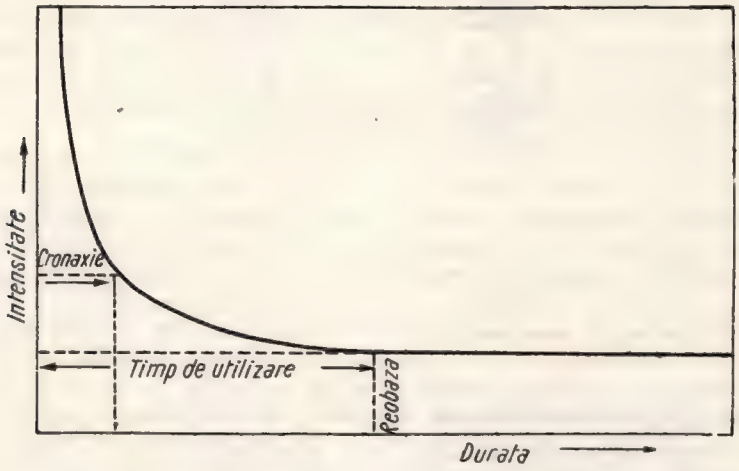


Fig. 13. — Curba de intensitate-durată, care exprimă legătura dintre forța minimă a unui curent aplicat și perioada minimă în care acesta trebuie să se scurgă pentru a atinge pragul. Există o densitate minimă de curent, sub care excitația nu mai are loc, dar curbele de intensitate-durată nu exprimă valorile subliminare. Deoarece timpul de utilizare este greu de măsurat cu precizie, Lucas, Lapicque și alții au luat ca unitate de măsură a excitabilității timpul în care un curent cu o intensitate dublă față de reobază trebuie să se scurgă pentru a produce excitația. Acest interval de timp este numit *cronaxie* sau *perioadă de excitație.*

Dacă se aplică pe nerv un scurt șoc de condiționare subliminar, intensitatea șocului-test necesară pentru a da naștere unui potențial de acțiune scade, adică excitabilitatea crește. Excitabilitatea mărită persistă dincolo de durata șocului de condiționare. Această persistență este o consecință a proprietății de transmisie a nervului, deoarece modificarea de voltaj care dispare încet, produsă de către șocul de condiționare, persistă și după dispariția acestuia și se poate însuma cu variațiile de voltaj produse de către șocul-test. Mai mult decît atît, datorită proprietăților de transmisie, excitabilitatea crescută nu este limitată spațial la regiunea catodului care o condiționează, ci se extinde pe ambele părți, descrescînd exponențial pînă la nivelul pragului de repaus.

Același procedeu poate fi utilizat pentru a testa efectul unor șocuri subliminare de condiționare prelungite. În acest caz, excitabilitatea crește

în dreptul catodului o dată cu începerea fluxului de curent, dar, deşi curentul continuă să se scurgă la un nivel constant, excitabilitatea scade la o valoare intermediară stabilă. Această descreştere de la excitabilitatea de vîrf în timpul unui flux de curent constant se numeşte *acomodare*. După încetarea fluxului de curent, excitabilitatea din dreptul catodului descreşte pînă sub nivelul de repaus şi revine foarte încet. Acest fenomen este cunoscut sub numele de *depresiune postcatodică*. Mecanismele de acomodare şi depresiunea postcatodică vor fi discutate ulterior.

Perioada refractară; revenirea după excitaţie. Procedeul de condiţionare-testare poate fi utilizat pentru studierea modificărilor de excitabilitate care se produc după generarea unui potenţial de acţiune. În acest caz, şocul de condiţionare se află deasupra pragului, iar intensitatea şocului-test necesară pentru a da naştere unui al doilea potenţial de acţiune este determinată la diferite intervale de condiţionare-testare. În decursul unui scurt interval de timp, după producerea potenţialului de acţiune, este imposibil să se iniţieze un al doilea potenţial de acţiune oricît de intens ar fi şocul-test. Acest interval este cunoscut sub numele de *perioadă refractară absolută*. După aceasta se poate crea un al doilea potenţial de acţiune (de obicei mai scăzut decît amplitudinea normală), dar numai dacă şocul-test se află considerabil deasupra valorii pragului de repaus. Apoi excitabilitatea revine la pragul de repaus de-a lungul unei perioade aproximativ exponenţiale. Intervalul dintre perioada refractară absolută şi revenirea completă la excitabilitatea de repaus este cunoscută sub numele de *perioadă refractară relativă*. Perioada refractară limitează frecvenţa descărcărilor de impulsuri în fibrele nervoase; de exemplu, un axon cu o perioadă refractară absolută de 1 milisecundă poate fi adus la frecvenţe care nu depăşesc 1 000 impulsuri pe secundă şi aceasta numai dacă stimulul este considerabil mai intens decît cel necesar pentru a iniţia un singur potenţial de acţiune în axonul în repaus.

Modificări ale permeabilităţii faţă de ioni asociate cu potenţialul de acţiune. S-a stabilit mai înainte că o reducere impusă a potenţialului de membrană la o valoare liminară atrage după sine o modificare bruscă, trecătoare şi activă a proprietăţilor membranei şi această modificare stă la baza variaţiilor potenţialului de membrană în timpul potenţialului de acţiune. Această schimbare a proprietăţilor membranei poate fi examinată acum mai amănunţit.

Înainte de introducerea metodelor de înregistrare intracelulară nu erau posibile măsurători exacte ale modificărilor potenţialului de membrană în timpul potenţialului de acţiune. În 1902, Bernstein a sugerat că potenţialul de acţiune se datoreşte unei creşteri trecătoare a permeabilităţii membranei faţă de toţi ionii, astfel încît, pentru o perioadă scurtă, fluxul de ioni nu este împiedicat şi în consecinţă potenţialul de membrană scade la zero. O dată cu introducerea metodelor de înregistrare intracelulară a devenit evident că un astfel de punct de vedere simplist nu este valabil, deoarece în timpul potenţialului de acţiune, potenţialul de membrană nu scade pur şi simplu la zero, ci mai curînd se inversează, astfel încît interiorul membranei devine pozitiv faţă de exterior. Tabelul 1 (capitolul 1) arată că singurul ion care are un potenţial de echilibru pozitiv este sodiul. În consecinţă, Hodgkin [14] este primul care a sugerat că mecanismul de bază al potenţialului de acţiune este o modificare scurtă şi de înaltă specificitate a permeabilităţii membranei faţă

de Na^+; această modificare permite ionilor Na^+ să intre în celulă, astfel încît potențialul de membrană se apropie de potențialul de echilibru al sodiului. Mai specific, cînd permeabilitatea membranei față de Na^+ crește brusc și devine mult mai mare decît permeabilitatea față de K^+ rezultă un influx net brusc de ioni Na^+. Potențialul de membrană (negativ în interior) și concentrațiile de Na^+ (ridicate în exterior, reduse în interior) se asociază pentru a propulsa Na^+ spre interiorul celulei.

Există numeroase dovezi că faza de creștere a potențialului de acțiune este rezultatul unei creșteri mari a permeabilității față de sodiu (de aproximativ 500 ori). Dar cum acționează oare un stimul-prag pentru a produce această creștere impresionantă? Răspunsul este că o reducere rapidă a potențialului de membrană determină o creștere mare a permeabilității față de sodiu. Mai mult decît atît, o dată ce potențialul-prag este atins, influxul mărit al ionilor de sodiu, cauzat de permeabilitatea mărită față de ei, produce o depolarizare ulterioară, care, la rîndul său, determină creșterea permeabilității față de sodiu și așa mai departe.

Membrana în stadiul de repaus poate fi considerată ca o „membrană de potasiu", ea fiind permeabilă numai față de K^+, iar potențialul tinzînd să fie apropiat de potențialul de echilibru al potasiului. Prin analogie, membrana activă este o „membrană de sodiu", ea fiind permeabilă numai față de ionii de Na^+, iar potențialul apropiindu-se de potențialul de echilibru al sodiului. Deci, pe această bază, un potențial de acțiune constă în linii mari într-o modificare bruscă a unei membrane de K^+ într-o membrană de Na^+, urmată de inversarea aproape la fel de rapidă în membrană de K^+ (fig. 11 *C*). Un stimul-prag modifică caracteristicile membranei din acelea ale unei membrane de K^+ în acelea ale unei membrane de Na^+, astfel încît potențialul de membrană se modifică din potențialul de echilibru al K^+ în acela de Na^+.

Dar ce determină revenirea rapidă la o membrană de K^+? Răspunsul este destul de simplu. Permeabilitatea crescută față de Na^+ în timpul activității este trecătoare, astfel încît permeabilitatea față de Na^+ scade pînă aproape de valorile de repaus în decursul unei milisecunde. În afară de aceasta, cînd potențialul de membrană este aproape de zero sau pozitiv în interior, permeabilitatea față de K^+ începe să crească destul de încet. Atît creșterea permeabilității față de K^+ cît și descreșterea permeabilității față de Na^+ determină scăderea rapidă a potențialului spre nivelul de repaus. Ca urmare a revenirii potențialului de membrană la nivelul de repaus, permeabilitatea față de K^+ revine la valoarea sa normală. Ambele aceste fenomene limitează durata potențialului de acțiune, ducînd la o repolarizare.

Efectele concentrației externe de sodiu asupra potențialului de acțiune. Hodgkin și Katz[14] au studiat, în sprijinul teoriei lor, efectele unor variații ale $[Na^+]_o$ asupra amplitudinii potențialului de acțiune în axonul gigant de miriapod. Ei au descoperit că înlocuirea cîtorva ioni Na^+ din mediul lichid înconjurător cu colină$^+$ a redus amplitudinea potențialului de acțiune (eliminînd depășirea) cu aproximativ cantitatea rezultată din ecuația Nernst pentru Na^+: $\varepsilon_{Na} = 58 \log_{10} [Na^+]_o / [Na^+]_i$. De exemplu, nu va exista o depășire decît dacă concentrația de Na^+ este mai mare la exteriorul decît în interiorul fibrei. Dacă cele două concentrații sînt egale, potențialul de echilibru este zero.

O dependenţă a potenţialului de acţiune faţă de $[Na^+]_o$ se constată la aproape toate tipurile de ţesuturi excitabile. Fig. 14 arată modificările de amplitudine ale potenţialului de acţiune la muşchiul scheletal excizat al broaştei, pe măsură ce $[Na^+]_o$ variază. În scop comparativ, valoarea potenţialului de echilibru al Na^+, aşa cum a fost calculată cu ajutorul ecuaţiei Nernst pentru $[Na^+]_i$ = 17 μM./cm³, este de asemenea arătată. Se poate vedea, că modificarea membranei în timpul activităţii este mai redusă decît aceea a potenţialului de echilibru al Na^+, dar variază cu $[Na^+]_o$ tot atît de repede ca şi potenţialul. Hodgkin şi Katz au interpretat eşecul potenţialului de acţiune de a atinge potenţialul de echilibru al Na^+ ca o dovadă a faptului că contribuţiile altor ioni nu sînt neglijabile, adică a faptului că permeabilitatea faţă de ionii K^+ şi Cl^- reprezintă o fracţiune apreciabilă, dar nu prea mare a permeabilităţii faţă de Na^+ în momentul vîrfului potenţialului de acţiune.

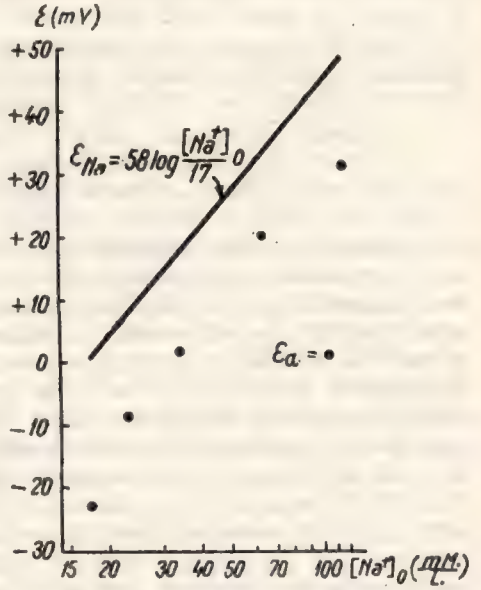


Fig. 14. — Modificări survenite în depăşirea („overshoot") potenţialului de acţiune în fibrele muşchiului croitor de broască, produse de schimbările concentraţiei externe de Na^+. NaCl din soluţia în care se afla muşchiul a fost înlocuită cu clorură de colină. *Abscisa:* $[Na^+]_o$ pe scara logaritmică; *ordonata:* potenţialul lichidului celular minus potenţialul lichidului extracelular în vîrful potenţialului de acţiune. Punctele reprezintă rezultatele experimentale; linia dreaptă este o reprezentare a potenţialului de echilibru pentru Na^+ ($\mathcal{E}_{Na}$). De notat că vîrful potenţialului de acţiune este considerabil mai scăzut decît $\mathcal{E}_{Na}$, dar că ambele se modifică cu o viteză aproximativ egală cu aceea a modificărilor $[Na^+]_o$. (După Nastuk şi Hodgkin, *J. cell. comp. Physiol.*, 1950, *35*: 39).

Un al doilea mijloc de a explica potenţialul de acţiune este aşa-numita tehnică de „clampare a potenţialului". Metoda, raţionamentul şi calculele implicate în experienţele de clampare a potenţialului depăşesc cadrul acestei discuţii, dar sînt examinate amănunţit ulterior în acest capitol.

Propagarea potenţialului de acţiune[3]. Înlănţuirea fenomenelor în propagarea unui impuls nervos poate fi acum descrisă. O dată ce un potenţial de acţiune a luat naştere, potenţialul de membrană din regiunea activă este apropiat de potenţialul de echilibru al Na^+. Potenţialul membranei inactive adiacente este apropiat de potenţialul de echilibru al K^+. În consecinţă, sarcinile electrice din exteriorul membranei din regiunea inactivă se scurg prin lichidul interstiţial spre regiunea activă. Ele pătrund prin membrană în regiunea activă, pentru a se reîntoarce prin lichidul intracelular şi a se scurge în afară prin membranele inactive. Acest *curent local de circuit* reduce sarcina electrică şi voltajul de membrană în regiunea inactivă. Cînd se atinge pragul, permeabilitatea faţă de Na^+ creşte, regiunea inactivă de-

vine activă, iar potențialul de membrană se apropie și aici de potențialul Na^+. În acest fel, impulsul se propagă depărtîndu-se de catodul stimulator, în ambele direcții, cu o viteză constantă. După cîteva zecimi de milisecundă, permeabilitatea față de Na^+ scade și permeabilitatea față de K^+ crește suficient pentru ca efluxul de K^+ să depășească influxul de Na^+. Potențialul de membrană încetează de a mai crește spre potențialul de echilibru al Na^+ și începe să scadă rapid spre acela al K^+. Acest proces este repetat succesiv la fiecare punct al membranei și potențialul de acțiune este propagat cu o viteză constantă, durata fiind determinată de către proprietățile de excitabilitate și de transmisie ale fibrei.

Conductibilitatea în salturi. Descrierea precedentă explică în mod adecvat mecanismul conductibilității în axonii nemielinizați. Conductibilitatea în axonii care au teacă implică o aplicare, în mică măsură diferită, a aceloraşi principii. Fibrele mielinice, care se găsesc numai la vertebrate, au un înveliș gros de material gras numit mielină. Această *teacă de mielină* care este un izolator efectiv, este întreruptă la intervale de pînă la 2 mm de-a lungul fibrei de către strangulațiile Ranvier. Distanța extremă dintre acești noduli în comparație cu diametrul fibrei poate fi văzută din raportul lor de 100 la 1. Se presupune că membrana electrică este în contact efectiv cu lichidul interstițial numai în dreptul acestor noduli. Este evident că fluxul circuitului local se propagă de la o strangulație Ranvier la cea următoare. În consecință, impulsul sare de-a lungul fibrei de la o strangulație la alta. Aceasta se numește *conductibilitate în salturi* (din latină *saltare* = a dansa). O consecință a conductibilității în salturi este o creștere a vitezei de conductibilitate, deoarece numai porțiuni restrînse ale membranei trebuie depolarizate pentru ca să aibă loc propagarea. Se apreciază că viteza conductibilității este de aproximativ 20 de ori mai mare în fibrele mielinizate decît în cele nemielinizate de același diametru și la aceeași temperatură.

Rolul ionilor organici. Nachmansohn [20] a susținut cu tărie ipoteza că eliberarea și distrugerea acetilcolinei (ACh) reprezintă etape esențiale în generarea unui potențial de acțiune, atît în nerv, cît și la nivelul sinapselor neuromusculare. El a adunat un mare număr de dovezi în sprijinul acestui punct de vedere. De exemplu, enzima acetilcolinesteraza (AChE), care are o mare specificitate pentru ACh, este localizată și foarte concentrată în membrana axonului gigant de miriapod. De asemenea mijloacele pentru sinteza ACh, sistemul colin-acetilază, sînt existente în cantități adecvate în nerv.

Rolul atribuit ACh în conductibilitatea nervoasă este următorul: 1) depolarizarea eliberează ACh dintr-o formă legată inactivă, prezentă în membrană; 2) ACh acționează în vederea creșterii permeabilității membranei față de Na^+ prin combinarea cu o proteină „receptoare"; 3) ACh se află în echilibru cu proteina receptoare, astfel încît o parte din ACh se găsește sub o formă liberă, susceptibilă pentru o hidroliză (inactivare) rapidă datorită concentrației mari de AChE prezentă; 4) distrugerea acetilcolinei permite repolarizarea membranei.

Această ipoteză este foarte verosimilă. Ea reprezintă o explicație simplă a rolului ACh în activitatea nervoasă. Distribuția AChE în întregul țesut nervos și concentrația sa mare lasă puține îndoieli în privința faptului că ACh are un rol important în activitatea nervoasă. Totuși Hebb [2] citează dovezi după care ACh nu este sintetizată în cantități apreciabile în unii nervi, în special în nervul optic. Dacă ACh nu este sintetizată într-un anumit nerv, este greu să se argumenteze că producția și distrucția de ACh reprezintă etape esențiale ale conducerii impulsurilor în alți nervi. Această problemă este controversată, dar dacă lucrurile stau într-adevăr astfel, ipoteza își pierde din simplitate. Un alt argument împotriva acestei ipoteze este că, dacă ACh cauzează creșterea specifică a permeabilității față de Na^+ în timpul activității, inhibiția AChE

în nerv trebuie să permită acumularea de ACh în membrană şi menţinerea permanentă a membranei într-o stare depolarizată. Deşi preparatele anticolinesterazice blochează conductibilitatea, ele nu au nici un rol în depolarizarea membranei.

Biofizica conducerii nervoase

În această parte, fenomenele de excitaţie şi conductibilitate nervoasă descrise anterior vor fi discutate sub aspectul lor fizic. Discuţia presupune o cunoaştere a acestor fenomene.

Proprietăţile de transmisie ale nervilor

Efectele curenţilor electrici asupra potenţialelor de membrană ale celulelor sînt evidente în special în fibrele nervoase şi musculare, deoarece aceste fibre sînt cilindrice şi au o lungime ce depăşeşte de mai multe ori diametrul lor. Datorită acestei forme, plasma celulară este foarte rezistentă faţă de fluxul de curent şi există potenţiale diferite în diversele părţi ale plasmei celulare şi membranei în timpul fluxului de curent. După cum s-a descris succint mai sus, rezistenţa plasmei celulare, rezistenţa membranei şi capacitatea electrică a fibrelor nervoase acţionează toate laolaltă, într-un mod tipic, pentru a atenua ca distanţă şi a micşora în timp efectele fluxului de curent asupra potenţialului de membrană. Acest comportament al unei celule nervoase este denumit „proprietăţi de transmisie" *.

Măsurarea proprietăţilor de transmisie. Fig. 15 *A* reprezintă un dispozitiv experimental pentru măsurarea efectelor fluxului de curent asupra potenţialelor unui axon gigant sau al unei fibre musculare scheletale. Doi microelectrozi sînt inseraţi într-o celulă; printr-un electrod se aplică brusc un curent, iar celălalt este utilizat pentru înregistrarea variaţiilor potenţialului de membrană ($\Delta\varepsilon_m$) survenite ca urmare a aplicării curentului **. Acesta se scurge afară din electrod în axoplasmă şi apoi afară din axoplasmă prin membrană pe calea cu rezistenţă minimă existentă. $\Delta\varepsilon_m$, ca o funcţie de timp, este înregistrată în una din poziţiile electrodului de întregistrare. Acest electrod este apoi scos din celulă şi reinserat într-un alt loc, la o altă distanţă de electrodul prin care se aplică curentul. În felul acesta, $\Delta\varepsilon_m$ este înregistrat la mai multe distanţe. Rezultatele unei astfel de experienţe efectuate pe fibrele muşchiului croitor de broască sînt arătate în fig. 15 *B*. Aceste rezultate sînt tipice pentru toate celulele lungi şi subţiri, mielinizate şi nemielinizate, nervoase şi musculare striate, precum şi pentru celulele muşchilor netezi şi cardiaci. Ca

---

* Termenii „electronic", „potenţial electrotonic" şi „potenţial de polarizare" au fost frecvent folosiţi în literatura de fiziologie pentru a arăta proprietăţile de transmisie ale nervilor. Pentru motivele arătate de Hodgkin şi Rushton [16], aceşti termeni derutează şi deci sînt neadecvaţi.

** Delta mare (Δ) este aşezat înaintea unui simbol pentru a indica modificarea valorii cantităţii reprezentate de simbol. În acest caz $\Delta\varepsilon_m$ se referă la o modificare a ε_m faţă de valoarea sa normală; $\Delta\varepsilon_m = \varepsilon_m - \varepsilon_s$. ε_m simbolizează potenţialul de membrană în orice timp şi în orice loc.

răspuns la un curent constant aplicat brusc (electrodul intern pozitiv), $\Delta\varepsilon_m$ este relativ rapid și ridicat lîngă sursa de curent (fig. 15 *B*, x = 0), dar crește din ce în ce mai încet și se reduce pe măsură ce electrodul de înregistrare este deplasat mai departe de electrodul prin care este aplicat curentul în fiecare sens (fig. 15 *B*, x = 2,5 sau x = 5,0 mm).

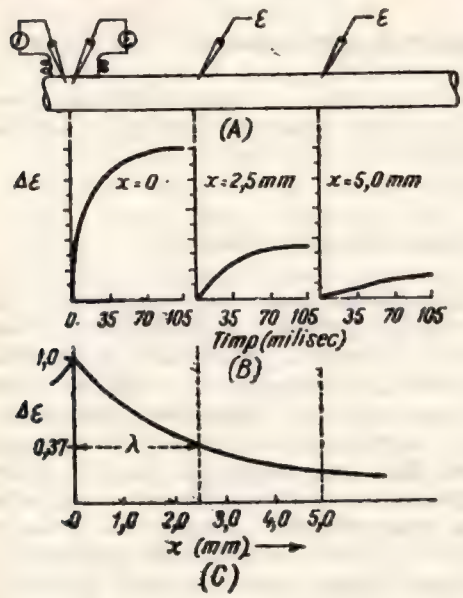


Fig. 15. — Proprietățile de transmisie ale fibrelor nervoase. A — dispozitiv experimental. Un curent aplicat brusc se scurge din sursa (*I*) din extrema stîngă, iese prin microelectrod și membrană și se întoarce la sursă prin electrodul din soluția exterioară. Modificările potențialului de membrană ($\Delta\varepsilon$) în diferite puncte de-a lungul fibrei sînt măsurate cu un alt sistem de electrozi intracelulari ε. *B* — modificările potențialului de membrană ca o funcție de timp înregistrate cu electrodul inserat în fibră la distanță de electrod, indicate de către prelungirea punctată a liniilor verticale ale ordonatei. De notat că, pe măsură ce distanța se mărește, potențialul crește din ce în ce mai încet și atinge valori finale mai scăzute. *C* — reprezentarea valorii finale a $\Delta\varepsilon$ ca o funcție de distanță de-a lungul fibrei; λ, constanta de spațiu a unei fibre, permite măsurarea vitezei cu care potențialul final descrește o dată cu distanța, în toate sensurile.

Fig. 15 *C* arată modul în care modificarea maximă finală a voltajului de o parte și de alta a membranei variază cu distanța față de electrodul prin care este aplicat curentul. Așa cum a fost descris pe scurt mai sus, încetinirea modificărilor de potențial este o consecință a capacității electrice a membranei (rezerve de sarcini electrice); diminuarea modificării în raport cu distanța este o consecință a rezistenței membranei și axoplasmei față de fluxul curentului electric. O explicație mai aprofundată a acestor proprietăți de transmisie necesită o descriere mai amănunțită a comportamentului circuitelor care conțin rezistențe și capacități. De fapt, comportamentul ilustrat în fig. 15 poate fi atribuit numai rezistenței și capacității membranei și rezistenței axoplasmei. Se poate construi un circuit conținînd rezistențe și capacități care să aibă același răspuns față de un curent electric ca și o fibră musculară sau nervoasă.

Fluxul de curent prin rezistențe. Cantitatea de curent electric care se scurge printr-o rezistență este analogă cu cantitatea de sarcină de pe un condensator, ambele cantități fiind proporționale cu diferențele de potențial dintre extremități. Într-un sistem static de sarcini (de exemplu, într-un condensator izolat), toate părțile unui conductor se află la același potențial. Cel mai simplu tip de sistem care nu este static, adică de sistem în care potențialul conductorului nu este constant, este acela în care sarcinile electrice se scurg neîntrerupt (curent constant). În acest caz, sarcinile se deplasează prin conductori sub influența unui cîmp elec-

tric constant, care este menținut de către o sursă de voltaj constant. Sarcinile libere din orice material conductor se scurg cu o frecvență constantă, deși sînt acționate de o accelerație constantă, deoarece ele pierd energie (se produce căldură) în ciocnirile cu celelalte molecule ale materialului. Acest flux de sarcini apare în mod uniform pe toată întinderea conductorului, astfel încît există un flux constant de sarcini pozitive (curent) de la polul pozitiv al unei surse de voltaj constant (baterie) spre polul negativ.

Pentru un potențial fix, cantitatea de curent este în funcție de cantitatea de energie pierdută în conductori. Această pierdere determină rezistența conductorului. O creștere a voltajului pe întregul conductor mărește viteza fluxului și astfel curentul este redus în mod proporțional. Legea lui Ohm arată că curentul (I) care se scurge printr-un segment al conductorului este proporțional cu diferența de potențial (ε) din acel segment: $I = G\varepsilon$. Constanta de proporționalitate (G) este numită „conductanța" conductorului. De obicei, legea lui Ohm este exprimată în modul următor: $I = \varepsilon/R$, unde $R = 1/G$ și este numit „rezistența" unui conductor.

O descriere mai amănunțită a legii lui Ohm urmează în cele de mai jos. Fig. 16 este o reprezentare diagramatică a unui conductor electrolitic și a unuia din factorii care reglează fluxul de ioni în soluție. Potențialul fix determină în mediu un cîmp electric proporțional cu voltajul. Plăcile de metal de la extremitățile opuse ale cutiei sînt încărcate de baterie la ε_B și aceste sarcini exercită o forță în jos ($E = \varepsilon_B/KL$) asupra unei sarcini pozitive în orice loc al cutiei. K reprezintă constanta dielectrică a mediului, iar L lungimea cutiei. Asupra ionilor Na^+ în soluție acționează o forță electrică în jos (Ee), iar asupra ionilor Cl^-, o forță electrică în sus (—Ee), „e" fiind sarcina unui cation în coulombi. Forțele de gravitate sînt neglijabile. Sensul forței este determinat de valența (Z), astfel încît forța este egală cu EeZ.

În absența unor forțe care să se opună, ionii s-ar accelera în cîmpul electric. Un ion care se mișcă prin soluție întîmpină însă o rezistență „de fricțiune". Ionul se ciocnește frecvent cu moleculele de H_2O; în perioada dintre două ciocniri, ionul își accelerează viteza sub influența forței aplicate, dar la fiecare ciocnire se pierde o cantitate oarecare de energie cinetică. Ionul atinge în curînd o viteză la care, în medie, energia pierdută la fiecare ciocnire este egală cu energia cinetică cîștigată în accelerația dintre două ciocniri; există deci o mișcare netă a ionului cu o viteză constantă în sensul forței aplicate, suprapusă peste mișcarea sa întîmplătoare. O situație macroscopică analogă aceleia a unui ion care se mișcă prin apă este aceea a unei mingi de oțel care cade cu o viteză constantă într-un vas ce conține melasă. Cu cît este mai mare forța aplicată, cu atît va fi și viteza medie ($\bar{v}$)* a ionilor mai mare; deci, $\bar{v}$ este proporțional cu E; $\bar{v} = \eta EeZ$, $\bar{v}_{Na} = \eta_{Na} Ee$, $\bar{v}_{Cl} = -\eta_{Cl} Ee$. Constanta η este o măsură a mobilității ionului, a ușurinței cu care se poate mișca prin soluție. Constanta de mobilitate și constanta de difuziune reprezintă proprietăți strîns legate între ele ale ionilor în soluție.

Legea lui Ohm. Curentul I (în amperi), care se scurge prin cutia din fig. 16, este definit ca fiind cantitatea totală de sarcină (în coulombi) care se scurge prin orice secțiune transversală în decursul unei secunde. Prin definiție, curentul electric se scurge în sensul în care se deplasează sarcinile electrice pozitive, și anume în sensul lui E. Într-un electrolit, curentul total este suma curenților transportați de fiecare specie de ioni: anionii care se scurg în sus și cationii care se scurg în jos constituie ambii un curent cu sensul în jos. Curentul care se scurge prin cutie poate fi calculat pe baza vitezei medii a ionilor. Să presupunem, de exemplu, că Na^+ se mișcă în jos cu o viteză medie de 0,3 cm/sec., că concentrațiile de Na^+ sînt 10 μM./cm^3 și că suprafața secțiunii

* O linie deasupra simbolului este o convenție obișnuită pentru indicarea unei cantități medii.

transversale (A) este de 10 cm²; în acest caz, curentul de Na^+ care trece prin 1 cm² (densitatea curentului) este de 10 μM./cm³ × 0,3 cm/sec. = 3 μM./cm² — secundă, iar curentul total de Na^+ (I_{Na}) este 30 μM./sec. Pentru a transforma acest curent în amperi, înmulțim cu F = 0,0965 coulombi/μM.; I_{Na} = 2,9 coulombi/sec. = 2,9 amperi. În formă algebrică,

$$I_{Na} = Z_{Na}\, \bar{v}_{Na}\, [Na^+]\, FA, \text{ și } I_{Cl} = Z_{Cl}\, v_{Cl}\, [Cl^-]\, FA.$$

Pentru Cl^-, atît Z, cît și $\bar{v}_{Cl}$ sînt negative, astfel încît curentul este pozitiv.

Cu alte cuvinte, densitatea curentului este proporțională cu viteza și concentrația ionilor. Viteza ionilor este proporțională cu cîmpul electric, iar cîmpul electric este proporțional cu voltajul aplicat. Astfel, fluxul de curent este proporțional cu voltajul aplicat. Aceasta este legea lui Ohm.

Proporționalitatea dintre I și ε poate fi obținută prin combinarea ecuațiilor care leagă ε_B și E, $\bar{v}$ și E, I și $\bar{v}$. Relația obținută este:

$$I = \frac{AFe}{Lk}(Z^2_{Na}\,[Na^+]\,\eta Na + Z^2_{Cl}[Cl^-]\eta_{Cl})\,\varepsilon_B = \frac{A}{L\rho}\,\varepsilon_B$$

Toți termenii ecuației din mijloc, cu excepția A, L și ε_B au fost combinați în constanta ρ, numită rezistivitatea specifică a substanței. Din ecuație se poate vedea că rezistivitatea este invers proporțională cu concentrațiile și mobilitatea ionilor. Soluțiile concentrate, care conțin ioni cu o mobilitate și valență mare, au o rezistență scăzută. Valoarea numerică a lui ρ (în ohmi-cm) este rezistența dintre suprafețele unui cm³. În lichidul extracelular al mamiferelor, ρ este de aproximativ (≃) 60 ohmi-cm.

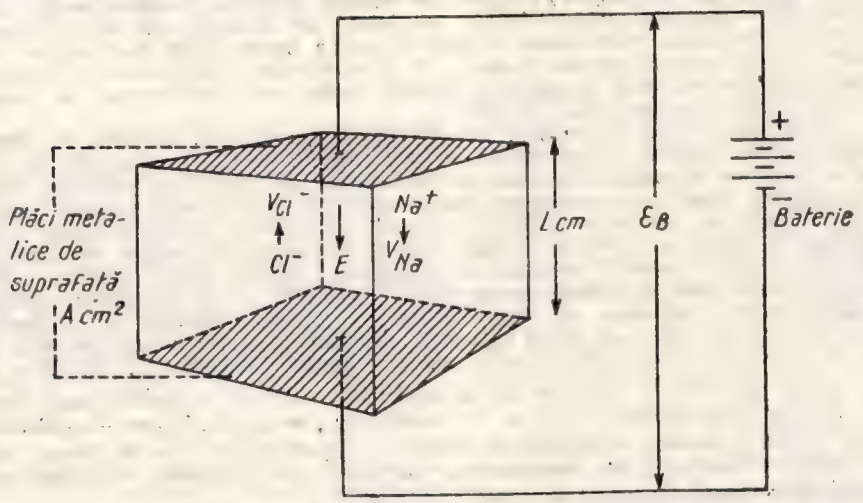


Fig. 16. — Ilustrarea legii lui Ohm. O cutie de o lungime de L cm, cu o suprafață a secțiunii transversale A este umplută cu o soluție de NaCl în apă. O baterie cu voltaj ε_B este conectată la plăcile metalice, la fiecare extremitate a cutiei. *E* reprezintă cîmpul electric care a luat naștere în mediu ca urmare a voltajului aplicat: v_{Na} și v_{Cl} reprezintă vitezele medii ale ionilor Na^+, respectiv Cl^-, și sînt proporționale cu *E*.

Rezistența unui bloc al conductorului depinde de proprietățile materialului (de exemplu, numărul de sarcini libere, pierderea de energie pe ciocnire) și de dimensiunile blocului. Să privim cutia care conține o soluție de NaCl, reprezentată în fig. 16. Cu cît suprafața secțiunii transversale a

cutiei este mai mare (perpendiculară pe sensul fluxului de curent), cu atît este mai scăzută rezistența, deoarece sînt disponibili mai mulți ioni care să transporte curentul; cu cît este mai mare lungimea blocului (paralel cu fluxul), cu atît este mai mare și rezistența. În blocurile mai lungi, ionii se deplasează cu o viteză mai redusă, deoarece forța care acționează asupra fiecărui ion este redusă. Astfel rezistența unui bloc de material conductor depinde de proprietățile materialului *(rezistivitate specifică)* și este direct proporțională cu lungimea blocului și invers proporțională cu suprafața secțiunii sale transversale.

Rezistența logitudinală a unui axon. Fiind mai degrabă o soluție diluată de substanțe ionizate (0,3 M./litru), axoplasma are o rezistivitate specifică relativ mare ($\rho \simeq$ 200 ohmi-cm). Rezistența unei fibre nervoase față de fluxul de curent axial din axoplasmă este mare, deoarece rezistivitatea specifică este ridicată, iar suprafața secțiunii transversale este mică. Într-o fibră nervoasă mielinizată cu diametrul de 20 μ, de exemplu axoplasma are un diametru de numai 10μ, iar *rezistența longitudinală* (r_i), a unui segment cu o lungime de 1 cm este de 260 milioane ohmi. Cu cît este mai mare diametrul, cu atît va fi mai mic r_i. Astfel, într-o fibră musculară cu diametrul de 100 μ, r_i = 2,6 milioane ohmi/cm. Curentul din interiorul celulei trebuie să se scurgă în cadrul volumului înconjurat de membrana celulară. Lichidul interstițial, pe de altă parte, este mare și de aceea se poate răspîndi nestingherit. Ca urmare, deși rezistivitatea specifică a lichidului extracelular reprezintă numai jumătate din aceea a lichidului intracelular, rezistența totală (r_o) a lichidului interstițial este neglijabilă în comparație cu r_i.

Această afirmație este valabilă în experimentele în care o celulă sau un țesut izolat este introdus într-o baie relativ mare de lichid, dar este mult mai puțin valabilă pentru țesuturile *in situ*. Micrografele electronice arată că spațiul interstițial adevărat este extrem de mic la majoritatea țesuturilor. Celulele inactive care înconjură o celulă activă asigură, într-o anumită măsură, o cale pentru fluxul de curent, dar există o rezistență relativ crescută, deoarece membrana celulară este un bun izolator.

Conductanța și permeabilitatea membranei. Deoarece ionii pot pătrunde în măsură limitată prin membrană, aceasta are proprietățile unui material rezistent; în cazul fluxurilor mici de curent, legea lui Ohm este respectată. Permeabilitatea membranei față de o substanță reprezintă un criteriu pentru măsurarea ușurinței cu care acea substanță poate pătrunde prin membrană, cînd este împinsă de diferența de concentrație de o parte și de alta a membranei. Conductanța membranei față de un ion, adică inversul rezistenței electrice a membranei, este determinată de ușurința cu care ionul poate pătrunde prin membrană, cînd este împins de către o diferență de potențial de o parte și de alta a membranei. (Conductanța este determinată de legea lui Ohm.). Atît timp cît forța de împingere este constantă, viteza de pătrundere a unui ion este în funcție de structura membranei. Astfel permeabilitatea membranei și conductanța membranei față de un ion sînt măsuri diferite ale aceleiași proprietăți a membranei. De exemplu, ușurința cu care K^+ poate pătrunde prin membrană poate fi notată P_K sau g_K, conductanța față de K^+ pe

1 cm² din membrană. Conductanța totală a membranei * (g_m) este suma tuturor conductanțelor ionice; $g_m = g_K + g_{Na} + g_{Cl}$. Rezistența totală a membranei (r_m) este $1/g_m$. Rezistența a 1 cm² de membrană inactivă variază de la o celulă la alta în aceleași țesuturi și prezintă variații și mai mari de la un țesut la altul. Valorile măsurate de obicei sînt de ordinul a 1 000—10 000 ohmi.

Deoarece ionii care se mișcă prin membrană sînt împinși atît de diferențele de concentrație, cît și de cele de potențial, mișcările pot fi privite ca și cînd ε_m ar modifica concentrațiile ionilor de ambele părți ale membranei sau ca și cînd concentrațiile ar modifica ε_m. În acest sens, voltajul efectiv care împinge un ion prin membrană este pur și simplu ε_m minus potențialul de echilibru al ionului. De exemplu, curentul de K^+ prin membrană (I_K) este dat de către ecuația $I_K = g_K (\varepsilon_m - \varepsilon_K)$. Această ecuație definește g_K. Dacă $\varepsilon_m = \varepsilon_K$ atunci $I_K = 0$. Această ultimă ecuație reprezintă în mod precis ceea ce se înțelege prin ε_K: valoarea lui ε_m la care fluxul net (curentul) este 0.

Circuitul echivalent al unui axon. Membrana are o capacitate, datorită proprietăților sale izolatoare, de separare a sarcinilor și are și o rezistență mare, deoarece ionii pot pătrunde prin ea cu o viteză limitată. Axoplasma și lichidele interstițiale, fiind soluții de ioni, sînt rezistente. Dacă un axon este împărțit în segmente scurte, se poate trasa pentru fiecare din aceste segmente un circuit aproximativ echivalent, constînd din rezistențe și condensatori. Cînd sînt conectate, echivalentele circuitelor segmentelor adiacente vor constitui un circuit echivalent pentru întregul axon. Acest circuit echivalent are față de un curent aplicat același răspuns ca și fibra nervoasă pe care o reprezintă.

Figura 17 ilustrează modul în care se obține acest circuit echivalent. Echivalentul electric al unui segment al axoplasmei reprezintă pur și simplu o rezistență (r_i), a cărei valoare este egală cu aceea a segmentului (segmentele *a* și *b* din fig. 17 *A* și rezistențele marcate în mod corespunzător în fig. 17 *B*). Circuitul echivalent al unui segment de membrană este mai complicat, constînd din trei componente derivate, așa cum se arată în fig. 17 *D*: (1) o capacitate (c_m), reprezentînd proprietatea izolatoare și de înmagazinare de sarcini pe care o posedă membrana; (2) o rezistență (r_m), reprezentînd capacitatea limitată a ionilor de a pătrunde prin membrană; (3) o baterie de voltaj ε_g, potențialul de echilibru. Bateria și rezistența sînt conectate în serie, deoarece capacitatea membranei este încărcată cu ioni (în special K^+ și Cl^-) împinși prin rezistența membranei de gradienții de concentrație. În fig. 17 *A*, segmentul de membrană (*c*) este situat la jumătatea drumului între cele două segmente ale axoplasmei (*a* și *b*), pentru a ilustra modul cum trebuie să fie conectate circuitele reprezentînd segmentele axoplasmei și membranei: rezistențele r_i în serie și porțiunile de membrană conectate între joncțiunea a doi r_i și linia (reprezentînd un conductor cu rezistența zero), care este echivalentă cu r_o, rezistența extracelulară (fig. 17 *B*). Un axon are proprietăți de transmisie, deoarece posedă proprietățile caracteristice ale unui circuit electric

* Conductanța totală a membranei unei celule este direct proporțională cu suprafața sa; în scopul comparației este mai bine să se calculeze sau să se măsoare conductanța pe 1 cm² de membrană. Acest număr reprezintă conductanța specifică a membranei, deși cuvîntul „specific" este deseori omis.

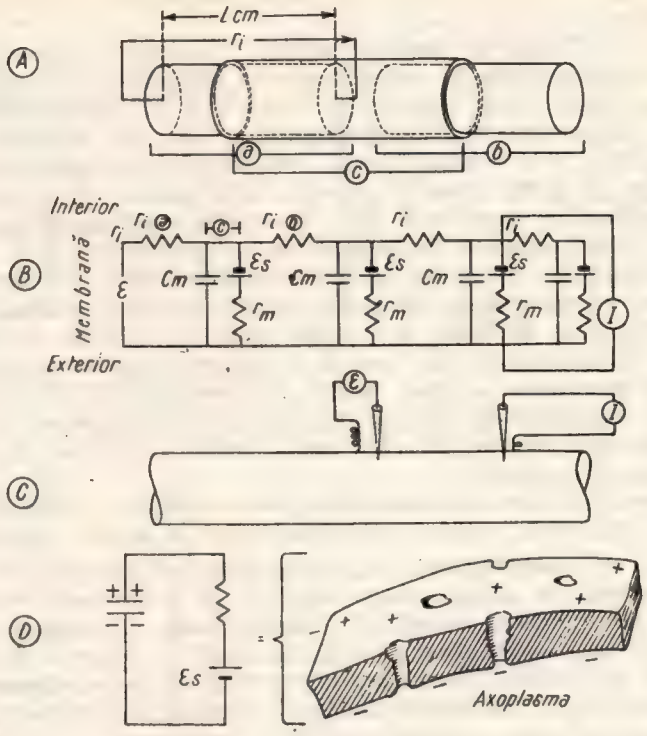


Fig. 17. — Derivaţia unui circuit electric aproximativ echivalent al unui axon lung, subţire şi de formă cilindrică. Într-o diagramă de circuit electric, linia dreaptă (———) reprezintă un conductor ideal cu rezistenţa zero, linia frîntă (_MMM_) reprezintă o rezistenţă ideală (nici o capacitanţă între cele două capete), iar (—⊣ ⊢—) reprezintă un condensator ideal (rezistenţă infinită între capetele sale). În *A*, axoplasma şi membrana sînt fiecare împărţite în segmente care se suprapun la jumătatea drumului, lungi de L cm; (o reprezentare exactă a nervului cere ca L să nu depăşească aproximativ 0,05 cm). Orice segment al axoplasmei are o rezistenţă (r_i), în serie cu segmentele alăturate. Astfel, linia superioară din *B* constă dintr-o serie de rezistenţe, fiecare dintre ele fiind echivalentul electric al segmentului corespunzător al axoplasmei din *A*. Lichidul extracelular este întins şi se presupune că nu are rezistenţă; el este reprezentat prin linia orizontală de mai jos din *B*. Circuitul echivalent al unui segment de membrană (*c*) trebuie să fie conectat între echivalenţii lichidului intracelular şi extracelular, la nivelul joncţiunii a doi r_i. De exemplu, segmentul *c* este conectat între segmentele axoplasmei *a* şi *b*. *C* — dispozitiv experimental pentru măsurarea proprietăţilor de transmisie. *A* se compară cu *B*, unde este reprezentată o sursă de curent aplicată pe membrană, într-un anumit punct; „potenţialul de membrană" al circuitului echivalent poate fi măsurat în oricare alt punct. Dacă *B* este o reprezentare electrică exactă a unei fibre nervoase, atunci curbele arătate în fig. 15 trebuie obţinute în experienţa echivalentă. *D* — derivaţia unui circuit echivalent a unui segment de membrană. Echivalentul constă dintr-un condensator (c_m), reprezentînd regiunile izolatoare, impermeabile faţă de ioni ale membranei, paralel cu o rezistenţă (r_m), reprezentînd regiunile permeabile faţă de ioni ale membranei. (Pentru uşurare, regiunea permeabilă faţă de ioni este indicată de pori ce pătrund prin membrană). O baterie cu un potenţial ε_s este conectată în serie cu r_m, pentru a semnala existenţa unui potenţial de membrană în echilibru.

arătate în fig 17 *B*. La rîndul lor, aceste proprietăţi de circuit reprezintă o consecinţă a structurii axonilor.

Figura 17 *C* este un duplicat al fig. 15 *A*, care ilustrează modul cum sînt observate experimental proprietăţile de transmisie. Se aplică un curent printr-un electrod situat intracelular (electrod I), iar modificările potenţialului de membrană sînt înregistrate la o oarecare distanţă cu ajutorul celuilalt electrod (ε). Acelaşi tip de experienţă pe circuitul echivalent este arătat în fig. 17 *B*, în dreapta: curentul este aplicat de o parte şi de alta a unui segment de membrană, iar potenţialul este înregistrat de o parte şi de alta a unui segment de membrană la interval de un r_j.

Avantajul de a trasa un circuit echivalent pentru un axon constă în faptul că un comportament de acest tip al circuitului poate fi supus unei analize matematice. O astfel de analiză arată că circuitul se comportă totdeauna în modul descris mai sus şi că proprietăţile de transmisie sînt în totalitate caracterizate de două valori: 1) *constanta de timp* (τ), care este o măsură a ritmului lent cu care se produc modificările de voltaj în timp şi 2) *constanta de spaţiu* (λ), care este o măsură a vitezei cu care voltajul scade o dată cu distanţa.

Constanta de timp a membranei. Dacă un curent constant* se aplică brusc pe o rezistenţă, voltajul care o străbate ia naştere tot atît de brusc. Totuşi, dacă un condensator (c_m) este conectat paralel cu o rezistenţă (r_m) echivalentă cu aceea a unui segment de membrană, voltajul ($\Delta\varepsilon_m$) care trece prin această combinaţie apare încet ca răspuns la curentul aplicat brusc (fig. 18 *A*). Cauza rezidă în faptul că e nevoie de timp pentru ca curentul să modifice cantitatea de sarcină de pe condensator şi astfel voltajul acestuia. În momentul în care comutatorul este închis, toată sarcina furnizată de sursa de curent încarcă condensatorul; nu există curent prin rezistenţă, deoarece potenţialul rezistenţei şi condensatorului este zero. Pe măsură ce trece timpul, sarcina de pe condensator creşte; $\Delta\varepsilon_m$ creşte de asemenea şi o parte din curent este derivat spre rezistenţă, ritmul de încărcare a condensatorului descrescînd în mod corespunzător. Acest proces continuă — din ce în ce mai mult curent trecînd prin rezistenţă şi din ce în ce mai puţin prin condensator — pînă cînd, în sfîrşit, tot curentul trece prin rezistenţă.

Evoluţia în timp a acestor modificări de potenţial este reprezentată în fig. 18 *A*, dreapta. Este arătat de asemenea $\Delta\varepsilon_m$ ca o funcţie de timp din momentul deschiderii comutatorului. În acest caz, sarcina de pe c_m se scurge prin r_m, la început rapid şi apoi din ce în ce mai încet. Constanta de timp (τ) a acestui circuit este definită ca produsul dintre rezistenţa (r_m) şi capacitatea (c_m): $\tau = r_m c_m$; r_m este exprimat în ohmi, c_m în farazi, iar τ în secunde. Un mijloc de a măsura constanta de timp este arătat şi în fig. 18 *A*, dreapta. Forma şi evoluţia în timp a $\Delta\varepsilon_m$ nu se schimbă, indiferent de valorile individuale ale r_m şi c_m, atît timp cît produsul lor este o constantă.

---

* Termenul „curent constant" înseamnă că fluxul total de curent în circuit nu depinde de rezistenţa sa. O metodă simplă de a obţine o sursă de curent constant este de a conecta o baterie cu voltaj ε_B la circuit printr-o rezistenţă (r_s) care este mai mare decît rezistenţa circuitului. Fluxul de curent este atunci $I = \varepsilon_B/(r_s + r_c)$, unde r_c reprezintă rezistenţa totală a circuitului; totuşi $r_s + r_c \simeq r_s$, astfel $I \simeq \varepsilon_B/r_s$.

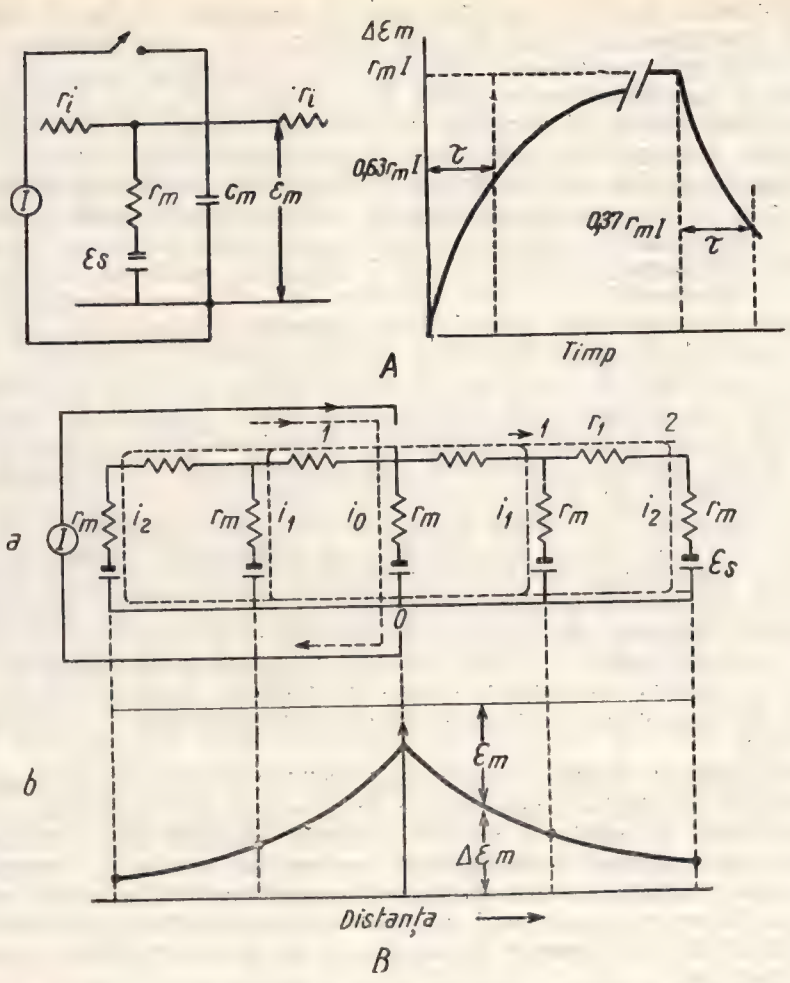


Fig. 18. A — constanta de timp; proprietăţile unui circuit de rezistenţă-capacitate (RC). *Stînga,* circuitul echivalent al unui segment de membrană şi mijloacele de conectare sau deconectare a unei surse de curent exterioare (*I*). *Dreapta,* evoluţia în timp a modificărilor de voltaj ($\Delta\varepsilon_m = \varepsilon_m - \varepsilon_s$) de o parte şi de alta a capacităţii, cînd comutatorul este închis şi apoi cînd este deschis după o perioadă mai lungă. Este arătată o metodă pentru măsurarea constantei de timp ($\tau = r_m c_m$) a membranei. *B — constanta de spaţiu. a* — circuitul echivalent aproximativ al unui axon cu capacitatea membranei înlăturată. Fluxul de curent într-un circuit cu condensatori este acelaşi după un timp îndelungat, întrucît fluxul de curent intră în acest circuit în orice moment. Săgeţile arată diferitele căi ale fluxului curentului aplicat, *I*. Cu cît va fi mai mare drumul parcurs de fluxul de curent, cu atît va fi mai mare şi rezistenţa şi deci cu atît va fi mai mică proporţia de curent care se scurge în acea ramură. *b* — graficul voltajului de membrană ca o funcţie a distanţei de la punctul de aplicare al curentului.

Constanta de timp a segmentului de membrană în fig. 18 *A* ($r_m c_m$) este de asemenea constanta de timp pentru oricare altă lungime de segment, astfel încît această constantă de timp caracterizează comportamentul în timp al modificărilor de voltaj de o parte şi de alta a membranei. Trebuie însă reţinut că variaţiile voltajului de membrană într-o fibră întreagă sînt mult mai complexe decît acelea într-un singur circuit de rezistenţă-capacitate, deşi ambele sînt determinate de τ. Egalitatea constantelor de timp a două segmente oarecare de lungimi diferite poate fi dovedită prin calcularea valorii τ pentru segmente cu lungimea de 1 şi 2 mm. Rezistenţa membranei segmentului de 2 mm este egală cu jumătate din aceea a segmentului de 1 mm, deoarece faţă de fluxul de curent de la interiorul spre exteriorul celulei două segmente adiacente de 1 mm sînt situate paralel. În mod alternativ, dublînd suprafaţa membranei se dublează şi numărul de ioni într-o anumită poziţie pentru a pătrunde prin membrană sub acţiunea unei forţe speciale. Astfel, conductanţa membranei este dublată, iar rezistenţa înjumătăţită. Segmentul dublu posedă o capacitate dublă, deoarece capacitatea este proporţională cu suprafaţa membranei. Constanta de timp a segmentului dublu este $2\ c_m \times r_m/2 = r_m c_m$. Aceleaşi argumente se aplică la segmente de orice lungime, astfel încît numărul $\tau = r_m c_m$ este în funcţie numai de proprietăţile membranei deoarece este independent de forma şi mărimea celulei. La axonii de crab, rezistenţa specifică a membranei este de aproximativ 7 500 ohmi-cm², iar capacitatea specifică de aproximativ 1 μF/cm²; de unde $\tau = 7{,}5$ milisec. τ este de aproximativ 1 milisec. la axonii giganţi de miriapod şi de 35 milisec. la fibrele muşchiului croitor de broască. Această valoare mare rezultă din capacitatea ridicată a membranei muşchiului, de aproximativ 10 μF/cm².

Constanta de spaţiu a membranei. Celălalt factor necesar pentru caracterizarea completă a proprietăţilor de transmisie ale unei fibre nervoase este constanta de spaţiu, o măsură a căderii spaţiale a $\Delta\varepsilon_m$. Diminuarea variaţiilor potenţialului de membrană, care are loc paralel cu creşterea distanţei faţă de electrodul care furnizează curent rezultă din relaţia paralelă în serie dintre rezistenţa unui segment de membrană (r_m) şi rezistenţa longitudinală a unui segment de axoplasmă (r_i). Fiecare segment succesiv reduce voltajul.

Figura 18 *B* înfăţişează circuitul echivalent al unei fibre nervoase, condensatorii membranei fiind înlăturaţi, astfel încît caracteristicile spaţiale ale proprietăţilor de transmisie sînt scoase în evidenţă. Fluxul de curent din rezistenţe este identic cu acela care ar apărea într-o fibră nervoasă mult timp după aplicarea curentului, cînd toţi condensatorii sînt complet încărcaţi. Dacă un curent constant este aplicat în reţeaua unei rezistenţei în punctul O (fig. 18 *B*, sus), o parte din curent difuzează şi în regiunile alăturate. Cea mai mare parte a curentului se va scurge direct prin ramificaţia O. Deoarece axoplasma are o rezistenţă mare, cantităţi din ce în ce mai mici se vor scurge prin celelalte ramificaţii ale circuitului (1, 2, 3 etc.). Cu cît porţiunea de scurgere a curentului este mai lungă, cu atît va fi mai mare rezistenţa sa şi deci cu atît va fi mai redus curentul, deoarece scăderea voltajului în jurul oricărei căi de flux de curent electric trebuie să fie aceeaşi ca în regiunea ramificaţiei O; $\Delta\varepsilon_0 = r_m i_o$.

Din punct de vedere experimental, cantitatea măsurată este potenţialul de membrană în orice punct. Fluxul de curent longitudinal intern

produce o scădere a voltajului în axoplasmă, dar variaţiile valorii ε_m rezultă *numai* din fluxul de curent prin membrană. Pentru a atinge însă punctul pe unde pătrunde prin membrană, acest curent trebuie să se scurgă prin axoplasmă şi astfel el este atenuat. Dacă rezistenţa internă ar fi egală cu zero, axoplasma ar fi izopotenţială şi toate elementele membranei ar fi paralele. Proprietăţile de transmisie s-ar limita în acest caz numai la simple curbe de sarcină şi descărcare de rezistenţă-capacitate, adică nu ar exista o componentă spaţială. Această situaţie se observă la aproximativ toate celulele sferice, cum ar fi corpul celulei nervoase. Într-un astfel de caz, curentul aplicat produce valori aproape egale ale $\Delta\varepsilon_m$ în fiecare punct.

Scăderea de potenţial în raport cu distanţa se prezintă sub aceeaşi formă, ca şi scăderea de potenţial în raport cu timpul într-un circuit de rezistenţă-capacitate, adică este exponenţială. În fig. 18 *B*, jos, $\Delta\varepsilon_m$ este reprezentat ca o funcţie a distanţei faţă de punctul de aplicare al curentului. Mărimea constantei de spaţiu (λ) este direct proporţională cu rezistenţa membranei şi invers proporţională cu rezistenţa axoplasmei. Mai precis $\lambda = \sqrt{r_m/r_i}$, unde r_m reprezintă rezistenţa membranei şi r_i rezistenţa axoplasmei pentru o fibră cu lungimea de 1 cm. Deoarece atît r_m, cît şi r_i depind de diametrul fibrei, precum şi de proprietăţile fibrei, λ depinde de asemenea de diametru: cu cît este mai mare diametrul, cu atît va fi mai mare şi constanta de spaţiu. În fibrele muşchiului scheletal de broască cu un diametru de 100μ, λ este de aproximativ 2,5 mm. Valori similare sau mai mici sînt găsite în fibrele nervoase. Astfel, dacă o fibră ar fi depolarizată pînă la 0 la o extremitate cu ajutorul unui curent, variaţiile potenţialului de membrană ar fi nedecelabile la o distanţă de 1 cm. Acest fapt arată cît de rapid atenuează o fibră un „semnal" aplicat. Aceasta arată de asemenea că este nevoie de o metodă de reînnoire a semnalului în fiecare punct, dacă o informaţie trebuie transmisă pe distanţe mai mari în corp.

Rezumat. Aspectele de spaţiu şi de timp ale variaţiilor de potenţial în cabluri se pot acum combina. La $t = 0$, un curent constant este aplicat brusc pe un axon la $x = 0$ (fig. 15, 17). La început, tot curentul se scurge direct prin membrană, deoarece ε_m nu se poate modifica atît timp cît nu se va modifica sarcina c_m în acel punct. Întrucît $I = \varepsilon/R$, nici un curent nu se va scurge lateral prin r_i sau direct prin r_m pînă cînd $\Delta\varepsilon_0$ în dreptul $x = 0$ nu va fi zero. Imediat după ce curentul este aplicat, el se limitează la regiunea imediată a aplicării. Pe măsură ce trece timpul, $\Delta\varepsilon_0$ creşte progresiv şi o parte din curent este derivată spre r_{m0} şi la condensatorii din regiunile adiacente. Va fi însă nevoie de şi mai mult timp pentru încărcarea capacităţii de membrană în regiunile adiacente. Cînd $x = 0$, un curent aplicat brusc produce iniţial o creştere liniară a voltajului; aplicat prin r_i pe segmentele RC adiacente ale membranei, acest voltaj produce în ε_m modificări întîrziate, concave, îndreptate în sus. Pe măsură ce sarcina şi ε_m cresc în regiunile imediat adiacente, curentul difuzează pe distanţe şi mai mari. În sfîrşit, după un interval mare de timp, toate capacităţile c_m sînt încărcate complet şi tot curentul se scurge prin r_m şi r_i (fig. 18 *B*).

Iniţial, fluxul de curent este limitat la o regiune restrînsă în jurul $x = 0$ şi este folosit în totalitate pentru încărcarea condensatorilor; în cele din urmă însă, curentul difuzează şi se concentrează în întregime în rezistenţe. Tranziţia între aceste două stări este ilustrată de curbele care

reprezintă potențialul ca o funcție de timp la distanțe diferite (fig. 15). Hodgkin și Ruston [4, 16] au analizat din punct de vedere matematic proprietățile pasive de transmisie ale unui nerv nemielinizat și au elaborat metode pentru măsurarea r_m c_m și r_i (vezi de asemenea Lorente de Nó [18]).

Proprietățile membranei excitabile [7, 8, 9, 10, 11, 12, 13]

Transportul activ de Na^+-K^+ și proprietățile de transmisie reprezintă caracteristici ale tuturor membranelor celulare animale. Membrana unei celule excitabile are însă anumite proprietăți specifice în plus. Aceste proprietăți au fost descrise cu precizie de Hodgkin și Huxley în studiile lor clasice asupra comportamentului unui axon gigant de miriapod cînd potențialul său de membrană este menținut la un nivel constant prin mijloace artificiale (clamparea potențialului). Proprietatea caracteristică a celulelor excitabile este că depolarizarea rapidă (reducerea potențialului de membrană) determină creșterea permeabilității membranei față de Na^+ (P_{Na}). În cadrul anumitor limite, cu cît este mai mare depolarizarea, cu atît va fi mai mare și creșterea P_{Na}. O proprietate auxiliară constă în aceea că creșterea P_{Na} provocată prin depolarizare este trecătoare. Chiar dacă voltajul membranei este menținut aproape de ε_{Na} prin alte mijloace (de exemplu, un curent extern), P_{Na} scade la valoarea sa de repaus în decurs de cîteva milisecunde. Această scădere a permeabilității față de Na^+ se numește *inactivare*. Proprietățile membranei excitabile sînt descrise prin prisma modificărilor de permeabilitate sau conductanță a membranei, deoarece nu dispunem deocamdată de date cu privire la mecanismele membranei care dau naștere variațiilor mari și specifice ale permeabilității membranei față de ioni.

Există trei metode principale de studiere a variațiilor permeabilității ionice: 1) urmărirea efectelor pe care modificările concentrațiilor ionice externe le au asupra potențialului de acțiune; 2) studierea cu ajutorul izotopilor radioactivi a fluxurilor ionice într-un singur sens în timpul activității și 3) clamparea voltajului, măsurarea curentului membranei ca o funcție de timp, ε_m fiind fix.

Primele două metode permit numai o apreciere în linii mari a permeabilităților ionice de vîrf sau medii în timpul activității. Clamparea voltajului [13] dă însă posibilitatea unei analize cantitative amănunțite a dependenței conductanțelor Na^+ și K^+ de timp și voltaj.

Activități la nivelul potențialului-prag. O descriere exactă a succesiunii variațiilor de permeabilitate ionică în timpul unui potențial de acțiune necesită o cunoaștere a studiilor cu privire la clamparea potențialului la axonul gigant de miriapod. Metoda de clampare a potențialului diferă de tehnicile obișnuite, iar rezultatele obținute cu aceasta sînt greu de interpretat. De aceea vor fi descrise mai întîi permeabilitățile ionice și fluxurile la potențialele de membrană în dreptul pragului, pentru ca să ne putem forma o idee asupra caracteristicilor funcționale ale membranei active.

Experimental, un potențial de acțiune poate fi inițiat într-o fibră nervoasă sau musculară prin depolarizarea suficientă a membranei cu ajutorul unui curent aplicat printr-un microelectrod intracelular. Un alt microelectrod pentru măsurarea potențialului de membrană poate fi in-

serat lîngă electrodul stimulator (fig. 19 *A*). Variaţiile ε_m asociate cu iniţierea unui impuls sînt reprezentate diagramatic în fig. 19 *B*. Curenţi hiperpolarizanţi (curba 1) de orice intensitate şi curenţi depolarizanţi slabi (curba 2) modifică ε_m aşa cum este de aşteptat, ţinînd seama de proprietăţile de transmisie ale fibrei (a se compara cu $x = 0$, fig. 15 *B*).

Cînd curentul depolarizant aplicat pe fibrele musculare scheletale este suficient de intens pentru a reduce ε_m de la valorile de repaus (—90 mV) la voltajul-prag (aproximativ —55 mV) (curba 3, fig. 19 *B*), sînt posibile

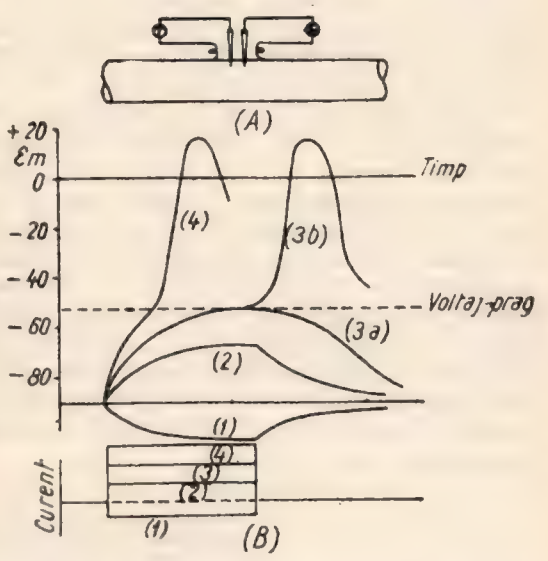


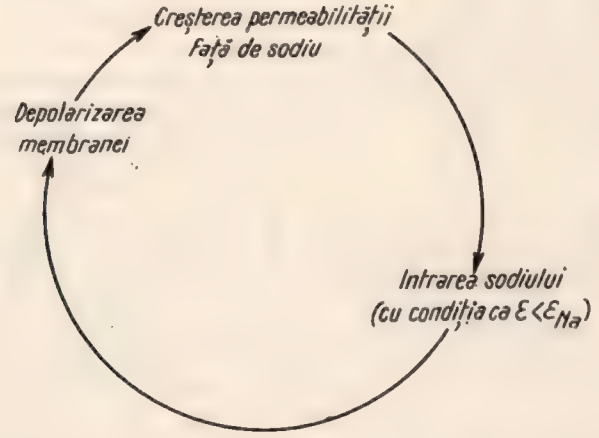
Fig. 19. — Prag. A — diagramă schematică a dispozitivului experimental alcătuit din electrozi de stimulare intracelulară (I) şi de înregistrare (ε); *B* — variaţii ale ε_m (înregistrările de sus) produse prin curenţi constanţi aplicaţi şi terminaţi brusc (înregistrările de jos). Curba *1* de înregistrare a curentului a produs modificările de voltaj arătate de către curba *1* în înregistrările ε, şi aşa mai departe pentru curbele *2—6*. Curenţii hiperpolarizanţi şi depolarizanţi subliminari, indiferent de intensitate, produc modificări ale ε_m, aşa cum era de aşteptat pe baza consideraţiilor electronice (curbele *1* şi *2*). Un curent cu o intensitate-prag va produce unul din cele două răspunsuri: — potenţialul de membrană va reveni la o valoare de echilibru după o întîrziere (*3 a*); — este generat un potenţial de acţiune cu creşterea şi scăderea sa rapidă tipică (*3 b*). Orice alt stimul mai puternic (*4*) generează de asemenea un potenţial de acţiune, dar sînt necesare perioade progresive mai scurte pentru depolarizarea membranei pînă la valoarea-prag.

două răspunsuri. Răspunsul faţă de aproximativ jumătate din stimuli este un potenţial de acţiune care se propagă (curba 3 *b*). Dacă nu este iniţiat un potenţial de acţiune, se produce un *răspuns local* (curba 3 *a*); adică voltajul revine la nivelul de repaus, dar iniţial mai încet decît era de aşteptat ţinînd seama de proprietăţile de transmisie. După cum arată termenul, un răspuns local nu este propagat, deci este vorba de o activitate locală a membranei. Dacă electrodul de înregistrare este inserat în fibră la o oarecare distanţă de electrodul stimulator, se înregistrează un potenţial similar curbei 3 *b*, dar întîrziat în timp, dacă este iniţiat un potenţial de acţiune; în caz contrar se constată numai răspunsul de transmisie. Valoarea ε_m la care este iniţiat un potenţial de acţiune de către un curent de depolarizare se numeşte *potenţial de prag*. O depolarizare mai redusă nu produce un răspuns propagat, dar o depolarizare mai intensă va da loc la un astfel de răspuns. Un curent care depolarizează membrana pînă la prag este numit *stimul-prag*.

Pragul reprezintă una din cele trei valori ale ε_m la care influxul net al Na^+ echilibrează efluxul net al K^+ şi Cl^-. Celelalte două valori ale ε_m

sînt potențialul de repaus și vîrful potențialului de acțiune. Astfel, pe măsură ce membrana este depolarizată de către efluxul de curent, influxul ionilor Na^+ crește, deoarece depolarizarea a determinat o creștere remarcabilă a P_{Na}, creștere care constituie mai mult decît o compensare pentru ușoara scădere a gradientului electrochimic al Na^+. Fluxurile nete ale K^+ și Cl^- cresc, deoarece reducerea valorii ε_m a determinat creșterea gradienților electrochimici care propulsează acești ioni. Dacă mișcarea netă a sarcinilor ionice prin membrană este zero (adică, dacă influxul net al Na^+ egalizează efluxul net de K^+ plus influxul net de Cl^-), voltajul de membrană nu se modifică, deoarece sarcina membranei este constantă. Potențialul va rămîne constant numai pînă cînd inactivarea lui P_{Na} va reduce influxul de Na^+. Potențialul va începe apoi să scadă, iar scăderea de potențial, la rîndul său, va reduce P_{Na}.

În acest din urmă caz, potențialul urmează un traseu similar cu curba 3 *a* (fig. 19 *B*). Pe de altă parte, dacă curentul depolarizant aplicat este ușor intensificat sau dacă pragul fibrei a scăzut ușor datorită unor fluctuații întîmplătoare, influxul net de Na^+ prin membrană depășește ușor suma efluxului net de K^+ și influxului net de Cl^-, astfel încît există o mișcare netă de ioni pozitivi spre interiorul fibrei. Aceste sarcini reduc potențialul prin neutralizarea sarcinilor negative acumulate pe suprafața internă a membranei. Descreșterea voltajului de membrană determină creșterea în continuare a P_{Na}; această creștere, la rîndul său, produce o depolarizare suplimentară. Acest cerc vicios, acest proces autogenerator sau regenerator continuă pînă la atingerea valorii maxime a P_{Na}, iar ε_m se modifică rapid în ε_{Na}. Hodgkin [5] reprezintă acest ciclu în următoarea diagramă:



Clamparea potențialului de membrană [13, 19]. Studierea directă a unor procese explozive ca potențial de acțiune este dificilă. Totuși, dependența curentului de Na^+ și deci și a P_{Na} față de ε_m și timp poate fi determinată direct prin metoda de clampare a voltajului, în care interacțiunile regeneratoare dintre ε_m și P_{Na} sînt împiedicate prin menținerea cu mijloace artificiale a unui ε_m constant. În această tehnică, cantitatea de curent

necesară pentru a menține pe ε_m constant este furnizată automat de o sursă exterioară. Acest procedeu este echivalent cu conectarea unei baterii între interiorul și exteriorul celulei, astfel încît ε_m să egaleze voltajul bateriei. Dacă ε_m nu variază în timp, tot curentul membranei trebuie transportat de către ioni, deoarece altfel curentul nu ar încărca capacitatea membranei. Dacă voltajul este clampat numai într-un singur punct al fibrei nervoase, o parte a curentului transmis de către sursa exterioară se va răspîndi departe de acel punct, ca o consecință a proprietăților de transmisie ale fibrei nervoase. De aceea clamparea voltajului necesită ca ε_m să fie menținut constant pe toată lungimea fibrei. Dacă ε_m nu se modifică cu distanța, nu se va scurge curent dintr-o regiune într-alta și tot curentul aplicat trebuie să se scurgă direct prin membrană. Fig. 20 *A* este o diagramă schematică mult simplificată a unei experiențe de clampare a potențialului pe un axon gigant de miriapod. Fig. 20 *B* și *C* arată rezultatele obținute.

Dacă potențialul bateriei este adus la o valoare egală cu ε_s, nici un curent nu se va scurge prin membrană (comutatorul este în poziția 1, fig. 20 *A*), deoarece ε_s este voltajul la care fluxul net al sarcinilor este zero. Dacă comutatorul este deplasat în poziția 2, curentul va trece prin circuitul extern și va aduce pe ε_m la un voltaj nou (ε), dacă rezistența dintre electrozii lungi interni și externi se află în cea mai mare parte în membrană, adică dacă rezistența axoplasmei și a lichidului înconjurător și rezistența dintre electrozi și soluție sînt neglijabile în comparație cu rezistența membranei. În practică, rezistența dintre electrodul intern și axoplasmă constituie un factor important și este nevoie de măsuri judicioase pentru a înlătura această dificultate, precum și altele [13, 19].

Dacă comutatorul este adus în poziția 2, potențialul de membrană se modifică brusc, ajungînd la o nouă valoare. Pentru a modifica pe ε_m, este necesară modificarea sarcinii de pe capacitatea membranei. Acest proces este însă scurt, deoarece rezistența efectiv scăzută a axoplasmei permite un flux de curent înalt de la baterie spre capacitatea membranei. Conductanța membranei nu se modifică imediat după o modificare bruscă a ε_m ; de aceea se produce o modificare imediată a curentului membranei proporțională cu $\Delta\varepsilon_m$; deci K^+ se scurge spre exterior, iar Cl^- spre interior. Această modificare se reflectă într-un mic salt inițial brusc al curentului din exterior (sus, fig. 20 *B*). La scurt timp după o depolarizare bruscă, curentul total al membranei (I_m) începe să descrească, trece prin zero, atinge un vîrf negativ în aproximativ 1 milisec. și apoi revine încet la o valoare pozitivă mare. Contribuțiile ionilor Na^+ și K^+ la curentul total în diferite momente pot fi deduse, dacă facem să varieze gradul de depolarizare și concentrația externă de Na^+. Curentul de Cl^- este aproape neglijabil și de aceea este omis în această discuție.

Curentul ionilor de sodiu. Curbele curentului membranei în raport cu timpul pentru diferitele depolarizări diferă în amănunt, dar succesiunea etapelor la fiecare curbă este aproape aceeași pînă cînd $\Delta\varepsilon_m$ depășește aproximativ 100 mV (curbele 4 și 5, fig. 20 *B*). Curentul inițial spre interior dispare la un anumit $\Delta\varepsilon_m$ (aproximativ 95 mV) și apare un nod exterior de curent în cazul depolarizărilor mai mari (curba 5). Pe baza măsurătorilor lui $[Na^+]_i$ și $[Na^+]_o$ poate fi calculat ε_{Na}. O astfel de analiză demonstrează că nodul inițial de curent își schimbă semnul cînd $\varepsilon_m = \varepsilon_{Na}$ sau $\Delta\varepsilon_m = \varepsilon_{Na} - \varepsilon_s$. Această constatare, împreună cu aceea că modificările voltajului curentului inițial variază exact cu modificările ε_{Na} (modificat prin schimbarea $[Na^+]_o$, duc la concluzia că curentul inițial al membranei este transportat de către ionii Na^+. *Dovada cea mai importantă constă în*

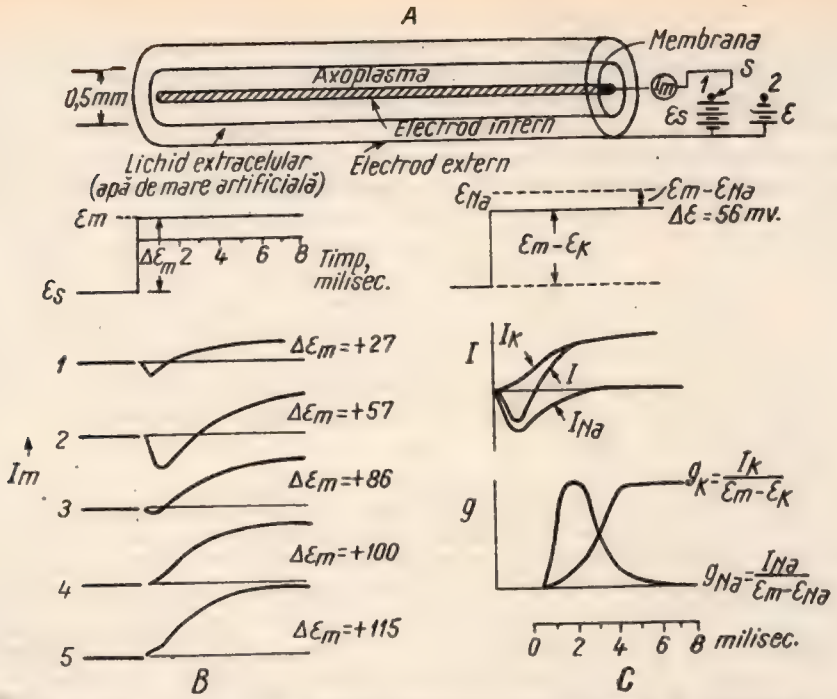


Fig. 20. — Clamparea potențialului la axonul gigant de miriapod. *A* — diagramă mult simplificată a principiului experiențelor de clampare a potențialului. Potențialul de membrană (ε_m) este menținut constant pe o lungime considerabilă a membranei prin conectarea mediilor interne și externe la baterie prin electrozi lungi, ε_m poate fi modificat brusc de la ε_s ($I = 0$) la orice valoare prin aducerea comutatorului *S* în poziția a 2-a. Fluxul total al curentului prin membrană este măsurat ca o funcție de timp cu ajutorul ampermetrului (I_m), un osciloscop cu raze catodice. *B* — fluxul curentului membranei ca funcție de timp după o modificare bruscă a ε_m. Curba cea mai de sus reprezintă pe ε_m ca funcție de timp. Curbele *1*—*5* înfățișează curentul membranei care trece ca urmare a depolarizării membranei prin creșterea valorilor (în milivolți) arătate în dreapta. Curbele 4 și 5 arată depolarizarea mare, în care $\varepsilon_m > \varepsilon_{Na}$. (Pentru toate depolarizările, cu excepția celor mai mari, componentele inițiale ale fluxului de curent se scurg într-un sens opus aceluia care era de așteptat în urma modificării lui ε_m. Fluxul întîrziat al curentului se află în același sens). Depolarizarea mare modifică curentul negativ inițial (interior) într-un curent pozitiv; aceasta se întîmplă cînd $\varepsilon_m = \varepsilon_{Na} \simeq 95$ mV (de la potențialul de repaus). *C* — componentele curentului total al membranei și conductanței. Curba de sus reprezintă ε_m ca o funcție de timp; ε_K și ε_{Na} sînt indicate prin linii punctate. Curba din mijloc reprezintă curentul total al membranei fracționat în cele două componente ale sale, I_{Na} și I_K. (I_{Cl} este constant, destul de redus și neglijat în cazul de față). Separarea a fost posibilă prin măsurarea efectelor modificărilor $[Na^+]_0$ asupra curentului total. Curba de jos, g_{Na} și g_K ca funcții de timp pentru anumite modificări ale ε_m arătate în curba de sus. Conductanțele au aceeași formă ca și curbele de curent, deoarece ele sînt calculate, după cum s-a arătat, prin împărțirea curentului ionic printr-un voltaj real pe ion. Curba g_{Na} față de ε_m din fig. 21 a fost obținută prin măsurarea înălțimii vîrfului din g_{Na} pentru diferite depolarizări. (După Hodgkin și Huxley, *J. Physiol.*, 1952, *116* : 449 ; *ibid. 117* : 500).

aceea că acest curent își schimbă semnul exact în acel ε_m *la care forța de propulsie a ionilor de* Na^+ *își schimbă semnul.*

Curentul ionilor de potasiu. Curentul întîrziat în exterior pare a fi în mare măsură un eflux de K^+. O dovadă directă în sprijinul acestei concluzii nu a fost obținută, deoarece $[K^+]_i$ nu poate fi modificat în mod adecvat pe cale experimentală. Membrana trebuie depolarizată pentru a produce curentul spre exterior prelungit și întîrziat și o astfel de depolarizare tinde să împingă K^+ afară din celulă. Studiile cu K^+ radioactiv au arătat că depolarizarea membranei mărește efluxul de K^+ în măsură suficientă pentru ca el să poată transporta curentul spre exterior întîrziat [12, 15].

Conductanțele ionilor de sodiu și potasiu [9]. Este posibilă separarea curentului total al membranei în curenți de Na^+ și de K^+ prin analizarea modului în care variațiile $[Na^+]_o$ influențează formele curbelor de curent/timp. Se presupune că variațiile $[Na^+]_o$ influențează formele curbelor de curent/timp, dar nu influențează curenții de K^+. Fig. 20 *C* arată împărțirea I_m în curenți de Na^+ și K^+ pentru o depolarizare de 56 mV. I_{Na} crește rapid de-a lungul unei curbe *S* și apoi descrește mai încet spre zero, pe cînd I_K crește încet de-a lungul unei curbe *S* și se menține un timp nedefinit la o valoare crescută. Dacă componentele Na^+ și K^+ sînt identificate corect, atunci conductanța (g_{Na}) a Na^+ și conductanța (g_K) a K^+ ca funcții de timp pot fi determinate prin împărțirea curentului ionic la forța de propulsie a ionului respectiv. Termenii g_K și g_{Na} sînt definiți de către ecuațiile $I_K = g_K(\varepsilon_m - \varepsilon_K)$, atunci $g_K = I_K/(\varepsilon_m - \varepsilon_K)$, iar $g_{Na} = I_{Na}/(\varepsilon_m - \varepsilon_{Na})$. În tehnica de clampare a voltajului ε_m este constant, astfel încît g_{Na} și g_K au aceeași formă ca I_{Na}, respectiv I_K (fig. 20 *C*).

Deoarece tehnica de clampare a potențialului a făcut posibile măsurători precise ale variațiilor conductanței membranei care însoțesc modificările potențialului de membrană, proprietățile membranei care dau naștere potențialului de acțiune pot fi definite mai clar. Pe baza acestei descrieri a proprietăților membranei, evoluția în timp a potențialului de acțiune, restabilirea excitabilității, viteza de transmisie, schimburile de ioni în timpul activității și modificările de rezistență în timpul activității unui axon gigant de miriapod pot fi prevăzute cu exactitate. Totuși, date precise asupra bazelor structurale și fiziochimice ale modificărilor active ale conductanței membranei nu există încă.

Dependența de voltaj a conductanțelor ionilor de sodiu și potasiu. Creșterea potențialului de acțiune rezultă dintr-o creștere a P_{Na} provocată de depolarizare. O măsurare cantitativă a dependenței g_{Na} (echivalent cu P_{Na}) de voltaj poate fi efectuată cu ajutorul experiențelor de clampare a potențialului. Se înregistrează evoluția în timp a g_{Na}, în timp ce ε_m este fix. O serie de astfel de măsurători la voltaje diferite dau dependența de voltaj a g_{Na}. Fig. 21 arată această dependență a g_{Na} față de ε_m. Ordonata este vîrful g_{Na} în urma unei depolarizări bruște a membranei. Curba este în formă de S. Depolarizările mici au un efect redus asupra g_{Na}, depolarizările moderate dau naștere unor creșteri mari ale g_{Na}, iar depolarizările mari nu au nici un efect. Valoarea finală a g_K depinde de ε_m în aceeași măsură ca și vîrful g_{Na}.

Activarea şi inactivarea conductanţei ionilor de sodiu. O depolarizare fixă, aplicată brusc, produce o creştere mare a conductanţei Na^+. Totuşi, în ciuda continuării depolarizării, conductanţa scade rapid. Această scădere este numită *inactivarea* conductanţei Na^+. Inactivarea începe de îndată ce membrana este depolarizată; cu cît depolarizarea este mai mare, cu atît este mai rapidă inactivarea. Depolarizarea rapidă a membranei are două efecte în legătură cu conductanţa Na^+: g_{Na} creşte rapid, iar viteza cu care se face inactivarea lui g_{Na} creşte de asemenea imediat. Repolarizarea membranei are efecte inverse; orice conductanţă a Na^+ care nu a fost încă inactivată va descreşte rapid. Concomitent scade viteza de inactivare şi creşte viteza de activare. Este o diferenţă importantă între descreşterea conductanţei Na^+ care se datoreşte inactivării şi aceea care se datoreşte polarizării membranei. Este nevoie de timp pentru a reactiva g_{Na} care este inactivat, în timp ce o descreştere a g_{Na} cauzată de polarizare se produce imediat; deci o depolarizare, care urmează la scurt timp după o repolarizare, va determina o creştere a g_{Na}. Inactivarea reprezintă cauza principală a perioadei refractare (vezi mai jos).

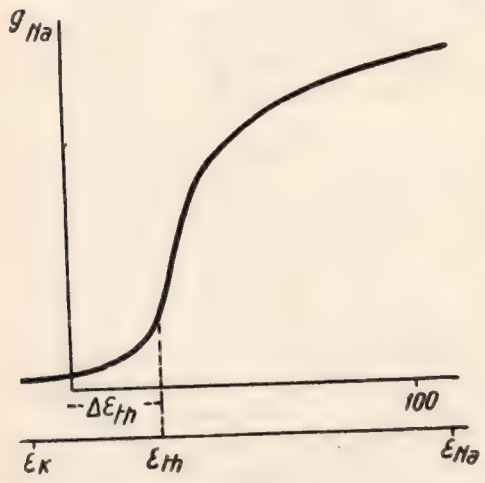


Fig. 21. — Efectele modificărilor bruşte ale potenţialului de membrană asupra conductanţei vîrf a membranei faţă de sodiu, g_{Na}. *Ordonata:* g_{Na} maxim măsurat ca urmare a unei deplasări bruşte a potenţialului de membrană de la valoarea sa de echilibru („steady state") (ε_s) *Abscisa:* $\Delta\varepsilon$, valoarea lui ε ca urmare a deplasării, minus ε_s ($\Delta\varepsilon = \varepsilon - \varepsilon_s$) De exemplu, o depolarizare bruscă de 100 mV ($\Delta\varepsilon = 100$) determină creşterea g_{Na} de la valoarea sa de repaus de aproximativ 0,04 mmho/cm² pînă la aproximativ 100 mmho/cm², o creştere de aproximativ 2 000 de ori. Voltajul prag ε_{th} este atins cînd curentul interior de Na^+ este egal cu suma curenţilor exteriori de K^+ şi Cl^-; $\varepsilon_s \simeq 60$ mV. Măsurătorile au fost efectuate pe axonul gigant de miriapod prin tehnica de clampare a potenţialului. (După Hodgkin şi Huxley, *J. Physiol.*, 1952, *116:* 449).

Potenţialul de acţiune

Hodgkin şi Huxley au analizat rezultatele experienţelor lor de clampare a voltajului din punct de vedere matematic şi apoi au stabilit valabilitatea analizei lor, făcînd previziuni corecte asupra mărimii şi formei potenţialului de acţiune (fig. 22 *A*), periodei refractare şi multor altor proprietăţi ale impulsului nervos [11]. Analiza permite de asemenea să se calculeze evoluţia în timp a modificărilor conductanţei Na^+ şi K^+ în timpul potenţialului de acţiune şi gradul de inactivare a conductanţei Na^+, factori care nu pot fi măsuraţi direct, dar care reprezintă „esenţa" unui impuls. Aceste modificări de conductanţă calculate, împreună cu potenţialul de acţiune calculat, sînt reprezentate în fig. 22 *B*. Potenţialul de acţiune măsurat experimental (fig. 22 *A*, jos) diferă vizibil, dar nu în măsură importantă de cel care a fost calculat (sus). Diferenţele se referă în special la faza de

scădere. Succesiunea regeneratoare a modificărilor conductanței Na^+ și voltajului de membrană care generează faza de creștere a potențialului de acțiune a fost anterior descrisă cu oarecare amănunte și nu va mai fi reluată în discuție. Se poate vedea din fig. 22 *B* că g_{Na} atinge vîrful său cu puțin înainte ca voltajul să ajungă la valoarea maximă. De notat de asemenea că g_{Na} a scăzut pînă la aproximativ o șesime din valoarea sa de

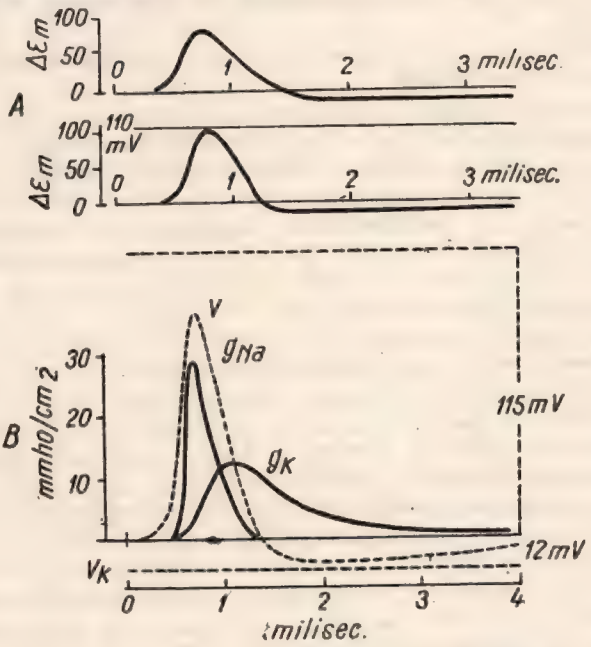


Fig. 22. A. — Sus. Potențial de acțiune calculat pe baza măsurătorilor efectuate pe axonul cu voltajul clampat. Jos. Potențial de acțiune propagat într-un axon. Potențialul de acțiune calculat diferă vizibil de cel măsurat în ceea ce privește viteza de repolarizare, dar ambele au aceleași caracteristici generale. (După Hodgkin și Huxley, *J. Physiol.*, 1952, *117*: 500—504). *B — Evoluția în timp,* calculată pentru voltajul de membrană *(V),* conductanța sodiului (g_{Na}) și conductanța potasiului (g_K) la axonul gigant de miriapod. De notat relația de timp dintre creșterea potențialului de acțiune și g_{Na} și dintre g_K și descreșterea în urma hiperpolarizării. (După Hodgkin, *Proc. roy. Soc.*, 1958, *B148*: 1).

vîrf într-un moment cînd repolarizarea este numai pe jumătate efectuată. Aceasta arată — iar calculele directe o confirmă — că factorul important care are o acțiune de scădere a conductanței Na^+ este inactivarea, nu repolarizarea.

Repolarizarea. Natura regenerativă a procesului de depolarizare asigură desfășurarea sa cu cea mai mare viteză posibilă; deci, cu cît este mai mare depolarizarea, cu atît este mai rapid și ritmul depolarizării. Pe de altă parte, repolarizarea este un proces *de*generativ: cu cît este mai

mare gradul de repolarizare, cu atît procesul se desfăşoară mai încet. Întîrzierea creşterii conductanţei K^+ (fig. 22 *B*) reprezintă modificarea membranei răspunzătoare pentru repolarizarea rapidă. Dacă g_K nu ar creşte în timpul activităţii, repolarizarea s-ar produce totuşi din cauza inactivării conductanţei Na^+. Într-un astfel de caz însă, viteza depolarizării ar fi mult mai scăzută: ea s-ar desfăşura puţin mai rapid decît modificările dintr-o membrană pasivă, datorită proprietăţilor sale de transmisie.

Succesiunea etapelor repolarizării este următoarea: depolarizarea duce la o creştere întîrziată a g_K şi la o scădere imediată a g_{Na}. Influxul de Na^+ scade, iar efluxul de K^+ creşte; ca urmare, membrana începe să se repolarizeze. Pe măsură ce se desfăşoară repolarizarea, atît g_K, cît şi g_{Na} descresc datorită modificării voltajului, dar scăderea lui g_K este întîrziată. Ca urmare, g_K se află încă deasupra limitei normale în momentul cînd repolarizarea este desăvîrşită, iar membrana se hiperpolarizează, adică potenţialul se apropie mai mult de ε_K decît potenţialul de repaus. După aceea, g_K şi ε_m revin încet la valorile lor de repaus.

Schimbul de ioni în perioada de activitate [11, 15]. S-a subliniat în repetate rînduri că faza de creştere a potenţialului de acţiune este determinată printr-un influx brusc şi mare de ioni Na^+, iar repolarizarea printr-un eflux de ioni K^+. S-ar putea presupune că aceste fluxuri „mari" implică mişcarea unui număr de ioni suficient pentru a modifica în mare măsură concentraţiile interne de Na^+ şi K^+. În realitate, modificările de concentraţie sînt foarte reduse, deoarece, deşi fluxurile sînt mari, ele se scurg numai în decursul unui interval scurt de timp şi, vorbind din punct de vedere chimic, cantitatea de ioni necesară pentru încărcarea membranei este mică. Influxul net minim de Na^+ necesar în timpul activităţii reprezintă pur şi simplu cantitatea de sarcină necesară pentru modificarea voltajului de o parte şi de alta a condensatorului membranei de la ε_K la ε_{Na}. Un eflux net similar de K^+ ar fi suficient pentru reîncărcarea membranei.

Cantitatea de sarcină de pe un condensator este produsul dintre capacitatea şi voltajul său. Un astfel de calcul pentru axonul gigant de miriapod arată că influxul minim de sodiu (sau efluxul de K^+) în timpul unui impuls este de 1,6 μμM. (10^{-12} M.)/cm² de membrană. O metodă importantă de verificare a teoriei Na^+-K^+ a potenţialului de acţiune constă în măsurarea fluxurilor nete de Na^+ şi K^+ în timpul unui impuls cu ajutorul Na^+ şi K^+ radioactiv. Aceste fluxuri nete măsurate trebuie să fie mai mari decît minimul necesar, deoarece, după cum arată fig. 22 *B*, în timpul potenţialului de acţiune există concomitent un considerabil influx de Na^+ şi un remarcabil eflux de K^+; un astfel de schimb de ioni nu influenţează sarcina de pe membrană. Influxul net de Na^+, măsurat în axonul gigant de miriapod, este de aproximativ 4,0 μμM., iar efluxul net de K^+ este de aproximativ 3,0 μμM./cm²-impuls [15]. Aceste valori sînt suficient mai mari decît cele minime necesare pentru a furniza o dovadă concludentă în plus în favoarea teoriei Na^+-K^+ a lui Hodgkin [11, 15].

Pentru a reveni la modificarea concentraţiilor interne în timpul unui impuls, o modificare de concentraţie depinde nu numai de influxul net sau de pierderea netă de ioni, dar şi de volumul axoplasmei în care se distribuie ionii. Cu cît fibra este mai mare, cu atît este mai mică modificarea de concentraţie pe impuls. De exemplu, la un axon de miriapod cu diametrul de 500 μ, un influx net de Na^+ de 3 μμM./cm²-impuls deter-

mină creşterea concentraţiei interne numai cu $1{,}5 \times 10^{-10}$ M./cm³. Concentraţia internă de Na^+ la miriapod este de aproximativ 50 μM./cm³, de aproximativ 300 000 ori mai mare. În aceleaşi condiţii, creşterea concentraţiei interne de Na^+ pentru o fibră de 50μ ar fi de 10 ori mai mare. Totuşi conducerea a 30 000 de impulsuri într-o astfel de fibră ar mări numai de 2 ori concentraţia internă de Na^+, chiar dacă pompa de Na^+ nu ar funcţiona. Astfel, în axoni cu dimensiuni obişnuite, cîştigul de Na^+ (şi pierderea de K^+) în timpul unui impuls este foarte mic. Unii axoni amielinici ai mamiferelor au un diametru de numai 0,1μ. Un calcul în linii mari arată că, în aceste fibre, un impuls va mări concentraţia internă de Na^+ cu 10%. Dacă un astfel de calcul este valabil, viteza de pompare a Na^+ trebuie să răspundă rapid la această activitate. Hiperpolarizarea mare a acestor fibre este probabil asociată cu efluxul activ mărit de Na^+ (vezi capitolul al 3-lea).

Fibrele nervoase conduc impulsurile pînă la 100 de ori pe secundă în cazul unei funcţionări normale a organismului. Cantitatea de Na^+ împinsă afară de pompa de Na^+ într-o secundă este aproximativ egală cu influxul net de Na^+ în cursul unui impuls. De aceea, în timpul impulsului, la o frecvenţă de 100/sec., influxul de Na^+ este de 100 de ori mai mare decît în repaus. Întrucît Na^+ intern trebuie ţinut la o valoare scăzută în vederea menţinerii excitabilităţii, frecvenţa pompării de Na^+ trebuie să crească de 100 de ori în timpul acestei activităţi. Funcţia fibrelor nervoase este de a conduce impulsuri, astfel principala producţie de energie a nervului este folosită pentru transportul de Na^+. Sistemul nervos central, în special substanţa cenuşie, are un consum ridicat de oxigen pe gram de ţesut. Această utilizare a oxigenului trebuie să reprezinte metabolismul în mare măsură folosit pentru schimbul activ de Na^+-K^+. De aici rezultă că schimbul de ioni are loc mult mai rapid în corpul celulelor decît în nervul periferic.

Propagarea potenţialului de acţiune. Interacţiunile dintre proprietăţile de transmisie şi de excitabilitate ale nervului duc la propagarea impulsului. Curentul din regiunile inactive polarizate se va scurge în lichidul extracelular dintr-o regiune activă adiacentă şi apoi va reveni în axoplasmă. Acest flux de curent reduce sarcina şi deci voltajul din regiunea inactivă. Dacă acest curent local se scurge un timp destul de îndelungat pentru a depolariza regiunile inactive pînă la prag, acestea devin active şi transmit fluxul circuitului local pînă la suprafeţele imediat adiacente ale membranei inactive. În acest fel, o porţiune activă se deplasează prin fibră cu o viteză constantă. Fluxul local de circuit din faţa regiunii active este mijlocul de excitare a regiunilor inactive. Fig. 23 ilustrează difuzarea activităţii în ambele sensuri de la o regiune excitată de către un curent exterior.

Curba pentru $x = 0$ din fig. 23 *C* arată succesiunea modificărilor în ε_m lîngă electrodul de stimulare cînd curentul de stimulare este aplicat brusc. Pînă la atingerea pragului de depolarizare, modificările ε_m sînt aşa cum erau de aşteptat ţinînd seamă de proprietăţile de transmisie ale fibrei. Apoi influxul de Na^+ creşte rapid şi încarcă interiorul pînă la aproximativ plus 30 mV în vecinătatea electrodului de stimulare. În afara membranei, regiunea activă în jurul $x = 0$ este încărcată negativ, în timp ce regiunile adiacente, care nu au fost încă depolarizate pînă la prag, sînt încărcate pozitiv. Astfel, un cîmp electric este stabilit în mediul extracelular de-alungul membranei. Deoarece mediul extern este un bun condu-

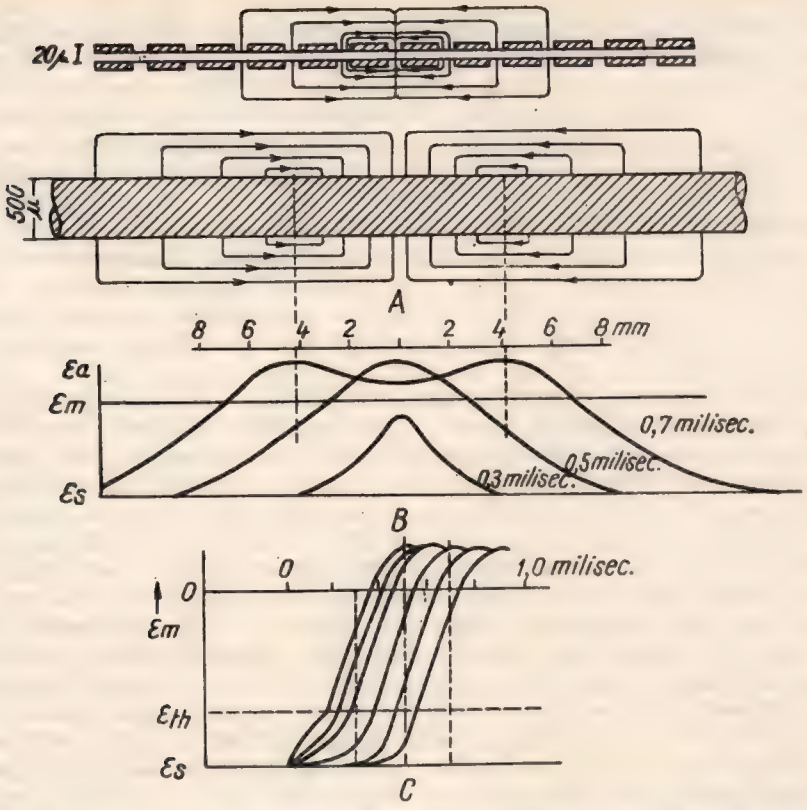


Fig. 23. — Propagarea impulsului în fibrele nervoase mielinice şi amielinice. A — săgeţile arată fluxul local al circuitului într-o regiune a membranei excitată de un curent exterior aplicat cu ajutorul unui electrod intracelular. Curentul se scurge în lichidul extracelular din regiuni neexcitate polarizate, prin regiunea excitată a membranei şi înapoi la punctul de origine din axoplasmă. (Curentul din axoplasmă nu este arătat.) *Sus.* Fibră nervoasă mielinică de broască (diametrul 20 μ), de-a lungul căreia curentul local se scurge de la nodul la nodul. (În regiunile internodale se scurge un curent capacitiv apreciabil. *Jos.* Axon gigant amielinic de miriapod (diametrul 500 μ). De notat că curentul membranei se scurge spre exterior prin regiunile inactive şi spre interior prin regiunile active, de aceea limita între regiunile active şi cele inactive este punctul în care curentul membranei este zero (liniile verticale punctate). *B* — reprezentarea ε_m ca funcţie a distanţei de-a lungul nervului la 0,3, 0,5 şi 0,7 milisec. după aplicarea unui stimul. Scara de distanţă se aplică aproximativ ambelor fibre nervoase în *A*. (Ambele fibre au viteza de conductibilitate de aproximativ 20 m/sec.) Regiunile membranei dintre liniile verticale punctate sînt active la 0,5 milisec ; regiunile în afara liniilor sînt inactive. De notat simetria în jurul localizării electrodului de stimulare. *C* — ε_m ca funcţie a timpului înregistrat la 0,1, 2, 4, 6, 8 mm distanţă de electrodul de stimulare. Linia verticală punctată arată cum poate fi obţinut *B*. Punctele de intersecţie între constanta de timp (liniile verticale punctate) şi potenţialele de acţiune înregistrate la diferite distanţe dau punctele de pe ε_m faţă de curbele de distanţă.

cător de electricitate, acest cîmp va determina scurgerea curentului din regiuni inactive în regiuni active. Linia de la 0,3 milisec. din fig. 23 *B* arată variaţia potenţialului de membrană în funcţie de distanţa de la electrodul de stimulare, în momentul în care vîrful potenţialului de acţiune este înregistrat la x = 0. Numai o mică regiune a membranei în jurul electrodului de stimulare a devenit activă. La 0,7 milisec. (fig. 23 *B*), regiunea activă este mult mai lungă, iar porţiunea în care potenţialul de acţiune ia naştere începe să crească.

Cînd un curent local de circuit între regiunile inactive şi cele active s-a scurs un timp destul de îndelungat pentru a depolariza regiunea inactivă pînă la voltajul limită, acea regiune a membranei devine activă, iar curentul interior de Na^+ care rezultă este utilizat în special pentru neutralizarea sarcinii de pe capacitatea membranei în acel punct — cu alte cuvinte, curentul ionic care intră prin membrană iese prin condensator. Curentul ionic net prin membrană este fluxul circuitului local. Acesta este de obicei redus în comparaţie cu I_{Na}; deci „factorul de securitate" al propagării este ridicat, deoarece I_{Na} existent este mai mare decît cel necesar pentru excitarea unei regiuni adiacente.

În curba potenţialului de membrană în raport cu timpul la x = 1 mm (fig. 23 *C*) se poate vedea că modificarea valorii ε_m produsă de un curent de stimulare aplicat în exterior este atenuată. (Constanta de spaţiu λ, se presupune a fi de 2 mm, pentru uşurarea calculelor.) Date fiind atenuarea şi încetinirea datorite proprietăţilor de transmisie, cu cît regiunea activă este mai apropiată de o anumită regiune, cu atît va fi mai mare efectul stimulator. Este ca şi cum electrodul stimulator s-ar deplasa mai aproape. Deoarece fluxul circuitului local este crescut, cînd regiunea de la x = 0 devine activă, voltajul membranei la x = 1 mm începe să scadă mai rapid decît ar fi de aşteptat de la un curent exterior, membrana la x = 1 mm devenind repede activă. De notat că curba pentru variaţiile de potenţial subliminar şi-a modificat forma, concavitatea în jos la x = 0 transformîndu-se în concavitate în sus la x = 1 mm. Forma S a curbei pentru faza de creştere este mai evidentă la x = 2 mm decît la x = 1 mm şi puţin mai evidentă la x = 4 mm decît la x = 2 mm. La distanţe mai mari, forma devine constantă; această uniformitate arată că impulsul difuzează cu o viteză constantă şi că forma sa nu se modifică în timpul propagării. Forma cu concavitatea în sus a curbei pentru potenţialul de acţiune rezultă din proprietăţile de transmisie ale fibrei.

Impulsul nervos ca o undă. Curentul membranei circulă spre interior într-o regiune activă şi, invers, curentul membranei circulă spre exterior printr-o membrană inactivă. Astfel, limita dintre membrana activă şi cea inactivă se găseşte în punctul unde curentul membranei îşi schimbă semnul. Cu privire la potenţialul de acţiune, limita dintre regiunile inactive şi active este marcată de către punctul de inflexiune a fazei de creştere, adică punctul care împarte faza de creştere în porţiunile cu concavitatea în sus şi cu concavitatea în jos. Să considerăm modificările de voltaj la un punct de pe membrană pe măsură ce un potenţial de acţiune se apropie de acesta. Modificările sînt reduse cînd potenţialul de acţiune este la distanţă; de la acest punct se scurge puţin curent în regiunea activă. Pe măsură ce potenţialul de acţiune se apropie, curentul spre exterior prin punctul respectiv creşte rapid. La fel se întîmplă şi cu cantitatea depolarizată. Cînd ε_m din punctul respectiv atinge limita, curentul membranei

își schimbă semnul, iar ε_m se modifică cu maximum de rapiditate posibilă, deoarece forța de propulsie asupra lui Na^+ scade pe măsură ce depolarizarea continuă, iar g_{Na} este aproape de valoarea sa maximă. De aceea curba ε_m devine concavă în jos în momentul în care curentul membranei își schimbă semnul.

Dacă un impuls se propagă ca o undă cu amplitudine, durată și viteză constantă, potențialul de acțiune înregistrat la unul din puncte ca o funcție de timp este identic ca formă cu potențialul de acțiune înregistrat la un anumit moment ca o funcție a distanței de-a lungul nervului. Identitatea aspectelor temporale și spațiale reprezintă trăsătura cea mai tipică a undei. De exemplu, dacă durata (t_{ap}) a unui potențial de acțiune este de 1 milisec. și dacă se propagă cu o viteză (v) de 20 m/sec., spațiul (L) ocupat de către impuls, în orice moment, este $L = vt_{ap} = 20$ m/sec. $\times$ 0,001 sec. = 0,02 m = 20 mm.

Unele aspecte ale excitabilității

Comportamentul „tot sau nimic"; excitabilitatea. Orice curent de depolarizare suficient de intens pentru a reduce voltajul membranei pînă la limită declanșează aceeași succesiune regeneratoare de etape. Un stimul supraliminar aduce pe ε_m mai repede la limită, dar nu influențează în măsură importantă evoluția etapelor (curba 4, fig. 19 *B*). Un stimul mai slab (subliminar) nu produce un răspuns care să se propage, dar poate provoca un răspuns local (curba 3, a; fig. 19 *B*) în regiunea electrodului de stimulare. Răspunsul unui nerv față de un stimul este fie absent, fie prezent în toată complexitatea sa — acesta este comportamentul „tot sau nimic".

Comportamentul „tot sau nimic" este tipic pentru țesuturile excitabile, dar în general el apare în orice proces de regenerare. Un șoarece care roade momeala de pe dispozitivul de declanșare al unei curse de șoareci, sau dă naștere unui răspuns complet („tot"), sau — și în acest caz este norocos — obține un răspuns negativ („nimic") din partea cursei. De fapt, „tot sau nimic" și „excitabil" au același înțeles general, deși „tot sau nimic" se referă la natura răspunsului, iar „excitabil" se referă la existența unei limite a răspunsului. *Excitabilitatea* se definește ca fiind depolarizarea reciprocă a limitei ($\varepsilon_{th} - \varepsilon_s$) și se enunță de obicei sub forma unui raport dintre excitabilitatea din cursul testului și excitabilitatea dintr-o situație standard.

Perioada refractară. Întrucît inactivarea lui g_{Na} este aproape completă la sfîrșitul potențialului de acțiune, un curent depolarizant aplicat în această perioadă nu va determina o creștere mare a g_{Na}. De aceea fibra este refractară (neexcitabilă). Aceasta înseamnă că un curent stimulator, indiferent de intensitatea sa, nu poate declanșa un răspuns regenerator. Puțin mai tîrziu, după ce s-a produs o oarecare activare, un curent depolarizant va cauza o creștere mai mare a g_{Na} și poate fi generat un potențial de acțiune care să fie mai mic decît cel normal. Curentul limită va fi deasupra nivelului normal, deoarece g_{Na} existent este scăzut și totodată pentru că g_K se află încă deasupra valorii normale. Conductanța inactivată de Na^+ înseamnă că excitabilitatea este scăzută (limita este înaltă), întrucît este necesară o depolarizare mai mare spre a determina creșterea g_{Na} în

măsură suficientă pentru ca influxul net de Na^+ să depășească influxul net de K^+. Un g_K ridicat arată că este necesar un curent mai mare pentru producerea unei anumite depolarizări; deci și acest factor determină descreșterea excitabilității. Luate împreună, aceste două efecte, care dispar în cîteva milisecunde, sînt răspunzătoare, atît pentru perioada refractară absolută, cît și pentru cea relativă.

Curba de intensitate-durată. Forma curbei de intensitate-durată (arătată în fig. 13) se poate stabili cu aproximație din cele ce urmează. Să presupunem că suprafața membranei influențate de curentul stimulator este suficient de redusă pentru a fi reprezentată printr-un singur circuit de rezistență-capacitate (fig. 18) și că condiția pentru realizarea unui stimul limită este ca ε_m să fie depolarizat cu o anumită cantitate. Modificarea care se produce în ε_m ($\Delta\varepsilon_m = \varepsilon_m - \varepsilon_t$) este ilustrată de ecuația:

$$\Delta\varepsilon_m = I_s r_m (1 - e^{-t/\tau})$$

unde I_s este porțiunea din curentul stimulator care se scurge prin rezistența membranei (r_m), în locul unde se află electrodul de stimulare, iar $\tau = r_m c_m$ (constanta de timp a membranei). Fibra va arde dacă $\Delta\varepsilon_m$ atinge valori critice ($\Delta\varepsilon_{th}$). Considerînd $\Delta\varepsilon_m = \Delta\varepsilon_{th}$ în ecuația de mai sus și pe I_s ca funcție a lui t, vom obține:

$$I_s = \frac{\Delta\varepsilon_{th}}{r_m (1 - e^{-t/\tau})}$$

Aceasta este o relație între durata (t) în care un curent stimulator se scurge și intensitatea curentului. Dacă t este mare, intensitatea curentului stimulator (I_m) este minimă; $I_m = \Delta\varepsilon_{th}\, r_m$. Dacă t este mic, sînt necesari curenți mai mari. Dacă $I_m = \Delta\varepsilon_{th}\, r_m$ este înlocuit în această ecuație, el devine, pentru un timp, mult mai mic decît τ; $I_s = I_m\tau_m/t$ sau $I_s t = I_m\tau_m$. Cu alte cuvinte, pentru șocuri scurte, o cantitate constantă de sarcină ($I_m\tau_m$) va stimula fibra; deci tot curentul aplicat intră în capacitatea membranei. Cronaxia arătată în fig. 13 este direct proporțională cu constanta de timp a membranei. Cronaxia $= \tau_m \ln 2$.

Acomodare și bloc. Un stimul scurt subliminar aplicat pe o fibră nervoasă mărește excitabilitatea (micșorează limita) în regiunea aplicării. Dacă un stimul scurt de curent prea slab pentru a declanșa un impuls este urmat curînd de un al doilea stimul, de asemenea subliminar, aplicat în același punct sau într-un punct apropiat, nervul poate fi excitat; deci, primul stimul a mărit excitabilitatea porțiunii stimulate a fibrei. Acest comportament reprezintă o urmare a proprietăților de transmisie ale fibrelor nervoase. Un stimul depolarizant scurt, subliminar, reduce ε_m pe o anumită distanță (de ordinul 3λ) în jurul punctului de aplicare și pentru un anumit timp ulterior aplicării (de ordinul 3τ). Astfel un al doilea stimul relativ mai slab poate reduce în continuare pe ε_m și poate declanșa un impuls.

În schimb, un stimul subliminar prelungit poate fie să crească, fie să scadă excitabilitatea. Modificarea excitabilității este în funcție de efectul relativ al curentului de depolarizare asupra ε_m și de efectul modificărilor ε_m asupra inactivării în „steady state" a g_{Na}. Curba care face legătura dintre mărimea g_{Na} și ε_m este în formă de S; o depolarizare reduce pe g_{Na} existent. Dacă, ca în cazul axonului gigant de miriapod, există un astfel de potențial de repaus încît o cantitate apreciabilă de g_{Na} este tot timpul inactivată, depolarizarea produsă de către un stimul subliminar prelungit poate reduce g_{Na} la niveluri atît de joase, încît stimulul necesar

pentru declanşarea unui impuls trebuie să fie mai puternic decît în mod normal; deci reducerea g_{Na} a determinat creşterea limitei. Un factor suplimentar poate fi creşterea valorii g_K cauzată de depolarizare, datorită căreia un curent aplicat poate avea în mai mică măsură efectul de a modifica pe ε_m. Dacă o depolarizare subliminară prelungită reduce excitabilitatea unui nerv sau o măreşte mai puţin decît era de aşteptat, se spune că nervul s-a acomodat faţă de stimul. Procesul de *acomodare* este, evident, strîns legat de procesul de inactivare şi activare a g_{Na}.

Conductibilitatea poate fi blocată într-un punct de pe o fibră nervoasă de către un curent puternic, care creşte încet şi este depolarizant. Dacă curentul depolarizant creşte suficient de încet, inactivarea se produce concomitent. Ca rezultat, g_{Na} nu va creşte în măsură suficientă pentru a schimba semnul curentului membranei. În mod similar, un curent subliminar aplicat brusc poate bloca conductibilitatea, însă după declanşarea prealabilă a unuia sau mai multe impulsuri; blocul se produce cînd inactivarea s-a desfăşurat suficient. Blocajul generării impulsului prin curentul de depolarizare are loc numai în regiunea catodului stimulator. Impulsurile se vor propaga de ambele părţi ale regiunii blocate, însă nu prin aceasta. Această metodă de blocare a conductibilităţii impulsului este denumită, de obicei, *bloc catodic*. Termeni mai adecvaţi sînt *bloc de depolarizare* sau *bloc de inactivare*.

Blocul de depolarizare poate fi produs în multe feluri, nu numai prin aplicarea unui curent. Deoarece există o suficientă creştere a $[K^+]_o$, anoxia şi un traumatism depolarizează membrana şi blochează conductibilitatea impulsului. O caracteristică scontată a blocului de depolarizare constă în aceea că stimulii insuficient de puternici pentru a cauza blocul vor creşte excitabilitatea. Anoxia blochează probabil indirect prin reducerea activităţii pompei de Na^+-K^+, astfel încît ionii de K^+ pierduţi din celule se acumulează în lichidul extracelular. Un traumatism, ca de exemplu cel cauzat prin zdrobire, provoacă blocul prin distrugerea structurii membranei. Ca urmare, se pierd proprietăţile de permeabilitate selectivă, ceea ce determină scăderea valorii absolute a ε_m. În momentul traumatizării, o serie de impulsuri sînt transmise, înainte de realizarea inactivării, în regiunile depolarizate şi nedistruse din vecinătate. Anestezicele locale blochează conductibilitatea nervoasă prin creşterea inactivării, fără să modifice voltajul membranei [22]. Blocul de depolarizare, indiferent cum ar fi produs, este suprimat de un curent de hiperpolarizare pur şi simplu fiindcă măreşte valoarea absolută a ε_m.

O hiperpolarizare suficientă a membranei poate de asemenea bloca conductibilitatea unui nerv. Blocul se produce dacă ε_m este atît de mare, încît fluxul local al circuitului din regiunea hiperpolarizată în regiunea activă din apropiere este insuficient pentru a depolariza pînă la limită regiunea hiperpolarizată. Acest fenomen este denumit *bloc anodic* sau, mai adecvat, *bloc de hiperpolarizare*.

Viteza de conductibilitate. O fibră mielinică de broască, cu un diametru de 20μ, are aceeaşi viteză de conductibilitate (20 m/sec.), ca şi un axon gigant de miriapod cu un diametru de 500 μ. Dovezile existente arată că densităţile curentului de membrană în timpul activităţii la nivelul unui nodul sînt aproximativ de 2 ori mai mari decît de-a lungul axonului gigant de miriapod [1]. Totuşi este îndoielnic că densitatea curentului ar repre-

zenta factorul principal care determină viteza de conductibilitate mare a fibrelor care prezintă noduli. Dacă se presupune că g_{Na} este mult mai mare decît g_K în timpul activității, este cel mai probabil că factorii importanți care determină viteza de conductibilitate a unui impuls sînt capacitatea membranei și rezistența axoplasmei; cu cît rezistența internă și capacitatea membranei sînt mai mari, cu atît va fi necesar mai mult timp pentru ca curenții locali ai circuitului să excite o regiune. De aceea pare rațional ca viteza mare de conductibilitate a fibrelor mielinice să fie atribuită tecilor lor de mielină și capacității scăzute a membranei, care rezultă din această viteză mare [17]. Acest argument arată de asemenea că viteza de conductibilitate este o funcție directă a diametrului fibrei; rezistența internă este invers proporțională cu suprafața secțiunii transversale, iar viteza este invers proporțională cu rezistența internă. Hodgkin [6] a arătat că, pentru ca proprietățile axoplasmei și membranei să fie constante, viteza de conductibilitate trebuie să fie direct proporțională cu rădăcina pătrată a diametrului fibrei la fibrele amielinice. În fibrele nervoase mielinice, viteza determinată experimental este direct proporțională cu diametrul (capitolul al 3-lea).

BIBLIOGRAFIE

1. DODGE F. R. și FRANKENHAEUSER B. — *J. Physiol.*, 1958, *143:* 76.
2. HEBB C. O. — *Physiol. Rev.*, 1957, *37:* 196.
3. HODGKIN A. L. — *J. Physiol.*, 1937, *90:* 183.
4. HODGKIN A. L. — *J. Physiol.*, 1947, *106:* 305.
5. HODGKIN A. L. — *Biol. Rev.*, 1951, *26:* 339.
6. HODGKIN A. L. — *J. Physiol.*, 1954, *125:* 221.
7. HODGKIN A. L. — *Proc. roy. Soc.*, 1958, *B148:* 1.
8. HODGKIN A. L. și HUXLEY A. F. — *J. Physiol.*, 1952, *116:* 449.
9. HODGKIN A. L. și HUXLEY A. F. — *J. Physiol.*, 1952, *116:* 473.
10. HODGKIN A. L. și HUXLEY A. F. — *J. Physiol.*, 1952, *116:* 497.
11. HODGKIN A. L. și HUXLEY A. F. — *J. Physiol.*, 1952, *117:* 500.
12. HODGKIN A. L. și HUXLEY A. F. — *J. Physiol.*, 1953, *121:* 403.
13. HODGKIN A. L., HUXLEY A. F. și KATZ B. — *J. Physiol.*, 1952, *116:* 424.
14. HODGKIN A. L. și KATZ B. — *J. Physiol.*, 1949, *108:* 37.
15. HODGKIN A. L. și KEYNES R. D. — *J. Physiol.*, 1955, *128:* 28.
16. HODGKIN A. L. și RUSHTON W. A. H. — *Proc. roy. Soc.*, 1946, *B133*, 444.
17. HODLER J., STAMPFLI R. și TASAKI I. — *Amer. J. Physiol.*, 1952, *170:* 375.
18. LORENTE DE NÓ R. — *Stud. Rockefeller Inst. med. Res.*, 1947, *131*(2).
19. MARMONT G. — *J. cell. comp. Physiol.*, 1949, *34:* 351.
20. NACHMANSOHN D. — *Chemical and molecular basis of nerve activity*, New York, Academic Press, 1959, XI, 235 p.
21. STAMPFLI R. — *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1959, *81:* 265.
22. TAYLOR R. E. — *Amer. J. Physiol.*, 1959, *196:* 1 071.

Capitolul al 3-lea

Proprietăţile speciale ale trunchiurilor şi căilor nervoase

Harry D. Patton

Metodele de comparare a proprietăţilor speciale

Înregistrarea bifazică şi monofazică
Componentele potenţialului de acţiune compus al nervilor periferici
Relaţia dintre viteza de conducţie şi diametrul fibrelor
Sinteza potenţialului de vîrf compus
Postpotenţialele
Excitabilitatea şi postpotenţialele
Tipurile de fibre nervoase
Structura nervilor periferici
Terminologia
Conducţia în axonii nematuri şi în axonii în curs de regenerare
Degenerarea şi regenerarea

Potenţialele într-un volum-conductor

Unghiul solid
Potenţialul generat de un strat dipolar
Derivaţia potenţialului generat de un strat dipolar
Potenţialul celulei în repaus
Potenţialul celulei în activitate

Proprietăţile căilor spinale

Structura fibrelor căilor spinale
Fibrele propriospinale
Fibrele extrinseci

Metodele de comparare a proprietăţilor speciale

În capitolele precedente s-a acordat o atenţie deosebită proprietăţilor electrice generale, comune membranelor tuturor elementelor excitabile. În acest scop, a fost avantajos a ne concentra asupra datelor obţinute de la celulele nervoase şi musculare izolate, cu ajutorul ultramicroelectrozilor plasaţi intracelular, deoarece prin metode de acest fel se obţin cele mai directe măsurători ale proprietăţilor membranei. De asemenea, în cadrul unui studiu preliminar al proprietăţilor generale ale

membranelor excitabile puteau fi trecute cu vederea neconcordanţele provenind din deosebiri între speciile de celule.

Chiar dacă toţi axonii sînt identici din punct de vedere calitativ, un examen minuţios dezvăluie că exemplarele individuale prezintă o deosebire cantitativă considerabilă la unii parametri, ca de exemplu viteza şi pragul de conducţie la curenţii electrici aplicaţi extern. Scopul acestui capitol este de a descrie unele proprietăţi speciale ale componentelor individuale ale trunchiurilor şi căilor nervoase şi de a stabili un raport între aceste proprietăţi speciale şi diferenţe structurale de genul diametrelor fibrelor.

Date pentru comparaţia proprietăţilor speciale ale fibrelor nervoase individuale pot fi obţinute pe două căi. Întîi, se pot face înregistrări intracelulare la un număr mare de fibre individuale, încercîndu-se a se lua probe din totalitatea elementelor componente ale unui trunchi. Această metodă a fost folosită pe o bază limitată, dar ea este obositoare şi de lungă durată. În plus, ea mai are şi defectul că luarea de probe este distribuită în timp, astfel încît condiţiile se pot schimba de la probă la probă, sau de la preparat la preparat. De asemenea, această obţinere de probe intracelulare este defectuoasă, întrucît fibrele mici sînt mai puţin accesibile la penetraţie decît axonii mari. O metodă mai satisfăcătoare constă în înregistrarea activităţii unui mănunchi de fibre nervoase, excitate în comun. O astfel de activitate într-un trunchi nervos este numită *potenţial compus de acţiune*, un termen care arată că potenţialul înregistrat este compus din potenţialele individuale de acţiune ale axonilor care constituie trunchiul.

Pentru a înregistra potenţiale compuse, electrozii de înregistrare trebuie plasaţi extracelular, deoarece un electrod intracelular este influenţat în mică măsură de activitatea fibrelor alăturate celei penetrate. De obicei, un electrod este plasat pe trunchiul nervos, iar celălalt într-o altă parte a aceluiaşi trunchi sau, atunci cînd s-au luat măsuri de completare a circuitului electric, pe o structură inactivă oarecare, ca osul sau pielea. În felul acesta, o diferenţă de potenţial este înregistrată între electrodul „activ", atunci cînd este străbătut de potenţiale de acţiune conduse şi electrodul „de referinţă", plasat pe o structură care este inactivă în acest timp.

O importantă trăsătură caracteristică a înregistrării extracelulare constă în aceea că sursele potenţialelor, adică fibrele nervoase, sînt înconjurate în mod variabil de un mediu de conducţie apos şi anume: fie de un lichid interstiţial, fie de un mediu electrolitic creat în mod artificial, aplicat pe trunchi pentru a preveni desicarea. Un astfel de sistem, în care sursa de potenţial este plasată într-un mediu conductor, este numit *volum-conductor* şi interpretarea diferenţelor de potenţial dintre două puncte ale mediului conductor necesită o cunoaştere specială a proprietăţilor volum-conductorilor.

Influenţa mediului de conducţie extern este apreciabilă numai atunci cînd volumul lui este foarte mare în raport cu volumul structurii care generează potenţialul. Acesta este cazul cînd potenţialele sînt înregistrate prin electrozi plasaţi pe suprafaţa creierului sau a măduvii spinării, sau cînd activitatea electrică a inimii în timpul contracţiei este înregistrată prin electrozi plasaţi pe suprafaţa corpului (electrocardiogramă). În aceste exemple, întregul corp acţionează ca un mediu de conducţie uniform,

care înconjură structurile relativ mici, generatoare de potențiale. Din fericire, volumul mediului conductor extern care înconjură trunchiurile nervoase periferice poate fi limitat într-un mod simplu prin ridicarea în aer a nervului pe electrozi, sau mai bine, prin suspendarea nervului într-un mediu izolant, cum este uleiul mineral, astfel încît numai un strat subțire de conductor extern să înconjure fibrele și trunchiul. De aceea, întîi va fi examinat potențialul compus de acțiune al trunchiurilor nervoase periferice, care este relativ simplu, amînîndu-se pentru mai tîrziu discutarea configurațiilor de potențial înregistrate în volum.

Înregistrarea bifazică și monofazică. Figura 24 prezintă în diagramă un dispozitiv de electrozi capabil a înregistra potențialul de acțiune compus al unui trunchi nervos. Nervul este prevăzut cu o pereche de electrozi de înregistrare *A* și *B*; pentru a reduce cît mai mult contactul cu țesuturile înconjurătoare, nervul este fie ridicat în aer, fie cufundat într-o baie de ulei mineral. În stare de repaus, fibrele aflate sub ambii electrozi de întregistrare sînt extern electropozitive și nu se înregistrează nici o diferență de potențial între ele. Cînd o descărcare de impulsuri * (zona punctată), care se apropie de *A* de la stînga, atinge poziția indicată în 1, se înregistrează o diferență de potențial între *A* și *B* din cauză că fibrele active în *A* devin extern electronegative în raport cu fibrele din *B*, care sînt încă în stare de repaus. Această diferență de potențial este înregistrată ca o deviație în sus a pîrghiei înregistratoare, așa cum se arată în graficul alăturat (linia plină) **. În diagrama 2, descărcarea de impulsuri condusă a progresat astfel încît ambii electrozi sînt în contact cu fibre depolarizate în mod egal; în consecință, pîrghia aparatului înregistrator a revenit la potențialul zero. În diagrama 3, unda de depolarizare a înaintat pînă dincolo de *A* (adică fibrele aflate sub *A* s-au repolarizat), astfel încît *B* este acum negativ în raport cu *A* și pîrghia aparatului înregistrator este în mod corespunzător deviată în jos. Cînd depolarizarea trece dincolo de *B*, pîrghia revine la zero. Configurația de potențial înregistrată în acest mod, arătată sub formă de diagramă prin linia plină din fig. 24, este cunoscută ca un *potențial compus de acțiune bifazic*.

Înregistrarea bifazică este utilă, cînd dorim să determinăm dacă o schimbare de natură electrică este propagată, însă pentru alte scopuri metoda prezintă unele caracteristici supărătoare. În primul rînd, dacă — așa cum este cazul în fig. 24 — distanța dintre electrozii de înregistrare este mai mică decît lungimea de undă a potențialului de acțiune (adică lungimea de fibră străbătută de un potențial de acțiune într-un moment oarecare al înregistrării), atît succesiunea în timp cît și amplitudinea fenomenelor electrice care au loc în fiecare electrod sînt deformate datorită faptului că activitatea ajunge la electrodul distal mai înainte ca repolarizarea să aibă loc la electrodul proximal. Amploarea acestei deformări

---

* Printr-o *descărcare de impulsuri* înțelegem o descărcare care este declanșată într-un trunchi sau cale nervoasă cu mai multe fibre, printr-un singur stimul de scurtă durată, astfel încît, deși numeroase fibre constituente sînt excitate, nici una nu se descarcă mai mult decît o singură dată. Acest termen nu trebuie să fie confundat cu o *succesiune sau dezlănțuire de impulsuri*, termen care implică o descărcare repetată a fibrelor constituente, ca, de exemplu atunci cînd trunchiul nervos este excitat în *mod tetanic* sau în mod repetat.

** Direcția deviației este desigur arbitrară și poate fi inversată prin inversarea conectărilor la sistemul de înregistrare.

poate fi dedusă din fig. 24, comparînd traseele reprezentate prin liniile punctate (care sînt extrapolări ale schimburilor electrice la fiecare electrod) cu însumarea algebrică a acestor schimbări, în mod real înregistrată (reprezentată prin linia plină). Acest mod de anulare este greu de evitat, deoarece lungimea de undă a potențialului de acțiune într-o fibră nervoasă mare este de 6 cm.

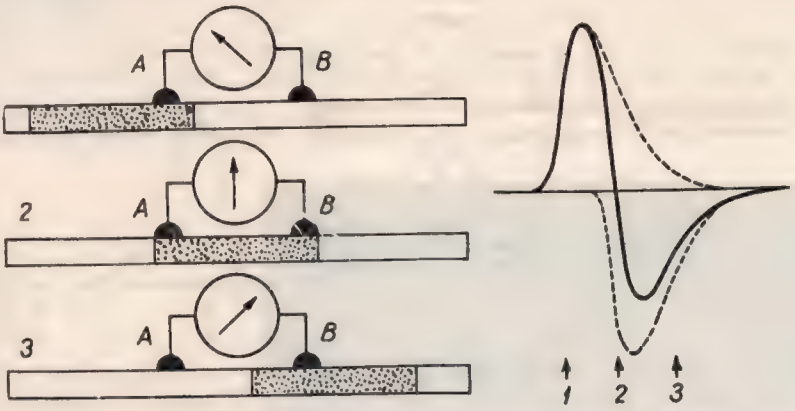


Fig. 24. — Înregistrarea bifazică a potențialului de acțiune al nervului. Stînga: suprafața punctată reprezintă potențialul de acțiune care progresează de la stînga spre dreapta în 1, 2 și 3. În 1 electrodul *A* este negativ față de electrodul *B*; în 2, *A* și *B* sînt echipotențiali; în 3, *B* este negativ față de *A*. *Dreapta:* linia plină reprezintă potențialul de acțiune înregistrat bifazic, săgețile numerotate de jos indicînd diferențele instantanee de potențial corespunzătoare celor 3 stadii de conducție arătate în stînga. Liniile punctate indică modificările electrice reale la fiecare electrod; potențialul înregistrat este suma lor algebrică.

Un defect încă și mai grav provine din faptul, care urmează în curînd a fi studiat mai pe larg, că viteza de conducție nu este aceeași în diferitele fibre ale trunchiului. În consecință, activitatea în fibrele nervoase cu viteză mare de conducție poate ajunge la electrodul distal într-un moment în care potențialele de acțiune din fibrele cu viteză de conducție mai mică au atins abia electrodul proximal. Prin urmare, contribuțiile fibrelor cu viteză mare de conducție și ale celor cu viteză mică de conducție pot tinde să se anuleze reciproc, deoarece dispozitivul de înregistrare dezvăluie numai diferențele de potențial.

Din fericire deficiențele inerente ale înregistrării bifazice pot fi cu ușurință remediate prin modificarea condițiilor experimentale, așa cum se arată în fig. 25. În scopul blocării conducției, fibrele de sub electrodul *B* sînt în mod permanent depolarizate prin traumatizare, cauterizare, secționare, sau prin aplicații locale de săruri de potasiu. Ca rezultat, între electrozii *A* și *B* se dezvoltă o diferență constantă de potențial *potențialul de demarcare sau de leziune**. Acum, cînd o descărcare de impulsuri se

* Ne-am fi putut aștepta ca potențialul de demarcare să aproximeze potențialul de membrană al fibrei lezate, deoarece electrodul *B* este conectat cu o regiune în care potențialul de membrană stabil a fost redus la zero prin distrugerea membranei. Totuși curentul se scurge în mod obișnuit în mediul

apropie de *A* şi-l depăşeşte, întreaga activitate în *A* este înregistrată ca o variaţie în sens negativ a potenţialului constant de demarcare, aşa cum se arată în fig. 25. Activitatea înregistrată în acest mod este numită *potenţial compus de acţiune monofazic.* Pentru motivele menţionate mai sus, înregistrarea monofazică este utilizată aproape în mod exclusiv la studierea potenţialului compus de acţiune al trunchiurilor nervoase.

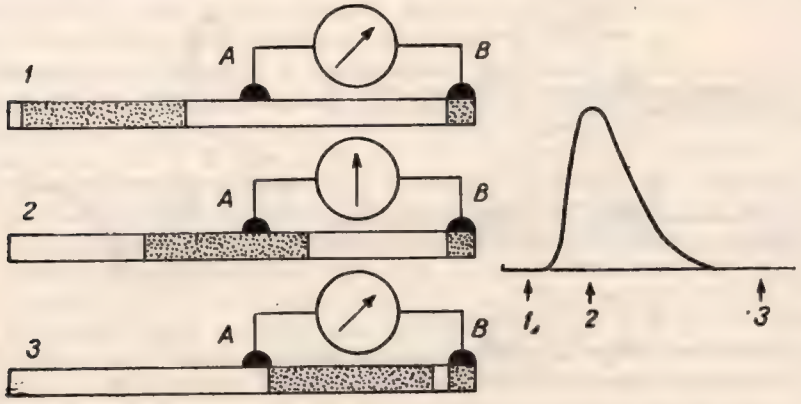


Fig. 25. — Înregistrarea monofazică a potenţialului de acţiune al nervului. Stînga: mica zonă punctată sub *B* arată că nervul a fost lezat în acest loc. Ca urmare a acestui fapt, în diagrama 1 un potenţial constant de leziune este înregistrat, *B* fiind negativ în raport cu *A*. Pe măsură ce potenţialul de acţiune progresează spre *A*, în 2, *A* şi *B* devin echipotenţiale. În 3, potenţialul de acţiune progresează depăşind pe *A* şi astfel *B* este încă o dată negativ în raport cu *A*. *Dreapta:* potenţialul de acţiune înregistrat monofazic; săgeţile numerotate indică potenţiale instantanee înregistrate în cele 3 stadii de conducţie arătate în stînga.

În fiziologie există convenţia ca electrozii de înregistrare să fie dispuşi astfel ca negativitatea externă (adică activitatea de sub electrodul „activ") să producă deviaţii îndreptate în sus. Abaterea de la convenţiile din fizică de reprezentare a potenţialelor „pozitive — în sus, negative — în jos" a provenit în primul rînd din consideraţii de ordin estetic. Primul fenomen bioelectric observat a fost potenţialul monofazic de acţiune negativ sau variaţia negativă şi, deoarece deviaţiile ascendente sînt în general mai plăcute din punct de vedere psihologic şi estetic decît cele descendente, s-a adoptat convenţia arbitrară „negativ" — în sus, pozitiv — în jos". Prin urmare, pe o bază de pură prioritate, fiziologii care înregistrează deviaţiile în sens pozitiv (de exemplu potenţialele de suprafaţă corticale) pot alege între nonconformism eretic sau supunere faţă de soarta de a-şi procura deviaţii descendente deprimante.

---

extern dinspre regiunile învecinate nevătămate în regiunea lezată şi se reîntoarce prin axoplasmă în fiecare fibră. În consecinţă, căderea de potenţial între electrozi depinde de rezistenţele relative interne şi externe ale fiecărei fibre. Deoarece rezistenţa internă în fibrele de dimensiunile luate în considerare aici este mare, potenţialul de demarcare este aproximativ numai un sfert sau o treime din potenţialul transmembranic constant. Derivaţia poate fi redusă la minimum prin mărirea rezistivităţii mediului extern, de exemplu, prin introducerea nervului într-o baie de zaharoză izotonică, la locul de înregistrare. În astfel de cazuri potenţialul de demarcare se apropie foarte mult de potenţialul de membrană real. Această metodă s-a dovedit utilă în măsurarea potenţialelor de acţiune şi de membrană ale fibrelor prea mici pentru a tolera măsurători directe cu electrozi intracelulari [16].

Componentele potențialului compus de acțiune al nervilor periferici. Curba reprezentativă a potențialului compus de acțiune înregistrat monofazic la un trunchi nervos excitat printr-un șoc maximal *, prezintă în general neregularități, reprezentate printr-o serie de sinuozități plasate în funcție de timp. Fig. 26 arată reprezentarea grafică, în funcție strictă de timp, a primei părți a potențialului compus de acțiune al nervului safen al pisicii, înregistrat la o distanță de 3,4 cm de la locul de excitare; componentele succesive sînt notate cu litere grecești. Pentru a explica conturul polimorf al potențialului compus, pot fi formulate 2 ipoteze: 1) unele fibre se pot descărca în mod repetat la același stimul; 2) prin fibrele constituente impulsurile pot trece cu viteze de conducție diferite, astfel încît momentul de sosire a acestor impulsuri la electrodul de înregistrare diferă.

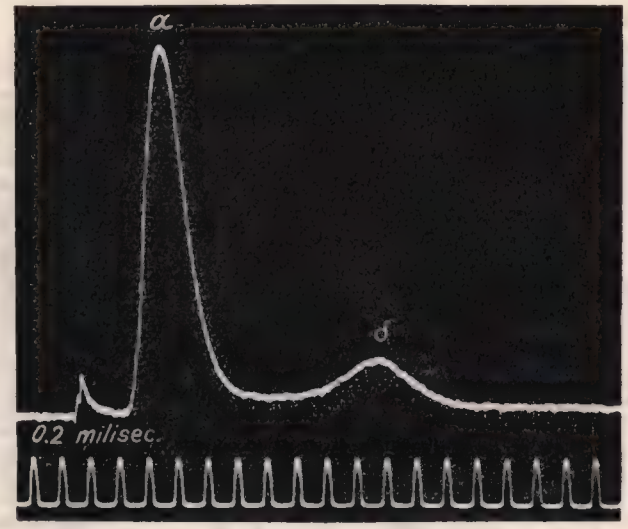


Fig. 26. — Potențialul de acțiune compus al nervului safen de la pisică, înregistrat la 3,4 cm de locul de excitare. Temperatura 37,5°C (prin bunăvoința dr. H. S. Gasser).

A doua ipoteză poate fi supusă unei probe experimentale simple; dacă fibre diferite conduc impulsurile cu viteze de conducție diferite, separarea în timp a sinuozităților crește pe măsură ce distanța de conducție crește. Fig. 27 arată o experiență în care primele două componente (α și β) ale potențialului compus de acțiune într-un nerv sciatic de broască au fost supuse la probe, în conformitate cu această cerință. Pentru a se studia configurația potențialului de acțiune, la 4 distanțe diferite de electrodul de stimulare (S), au fost plasați pe nerv, în 4 puncte conductori de înregistrare monofazici. În locul de înregistrare cel mai îndepărtat (distanța 143 mm), componentele α și β erau în mod evident separate. La distanțe de conducție succesive, din ce în ce mai scurte, cele două sinuozități se apropiau progresiv, pînă cînd, la locul de înregistrare cel mai apropiat de electrodul proximal (distanța 21 mm), suprapunerea era aproape completă, încît componentele individuale abia mai puteau fi distinse. Au fost trase linii diagonale unind distanța zero

* Un stimul maximal sau șoc maximal este acela care produce un răspuns maximal din partea structurii excitate; deci mărirea stimulilor nu are ca efect totdeauna mărirea răspunsurilor la elementele excitate.

şi începuturile sinuozităţilor ascendente α şi respectiv β din înregistrarea cea mai de jos, în care cele două componente sînt în mod clar separate. Linia astfel construită pentru α interceptează cu suficientă precizie începutul deviaţiai α în toate traseele. În mod asemănător, linia pentru deviaţia β se găseşte în apropierea imediată a începuturilor calculate pentru componenta β, indicate prin cercuri mici în cele două trasee intermediare. Aceste rezultate se explică cel mai bine, dacă se admite că impulsurile cu început comun în S devin dispersate în timp concomitent cu creşterea distanţei de conducţie, deoarece ele traversează fibre cu viteze uniforme de conducţie diferite.

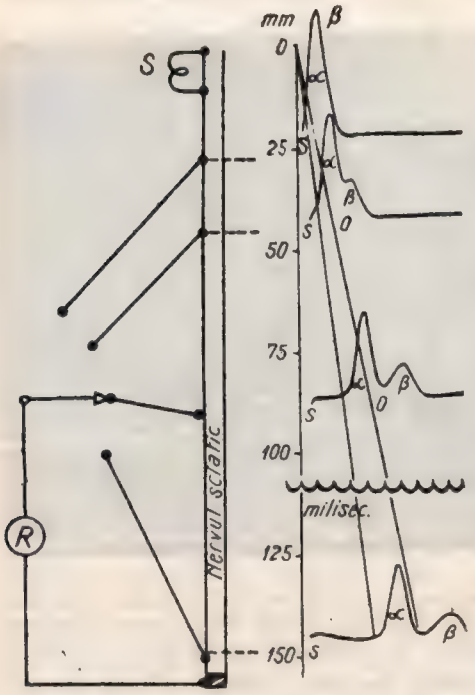


Fig. 27. — Potenţial de acţiune compus înregistrat pe nervul sciatic al broaştei, la distanţe diferite de locul de aplicare al stimulului. Stînga: diagrama dispozitivului de înregistrare: *S* — stimulul; *R* — aparatul de înregistrare. *Dreapta:* numai primele două unde α şi β sînt arătate. Pe măsură ce conducţia se măreşte, α şi β se separă în mod evident în timp (dispersie temporară), deoarece ele reflectă activitatea de conducţie cu viteze diferite în fibre. Diagonalele au fost trase între începuturile deflexiilor α şi β; pantele acestor linii dau vitezele de conducţie ale fibrelor cu conducţia cea mai rapidă, care contribuie la α şi β. (După Erlanger şi Gasser, *Electrical signs of nervous activity*, Philadelphia, University of Pennsylvania Press, 1937).

Un examen mai strict al traseelor, în care componentele sînt în mod foarte clar separate, dezvăluie că o dată cu creşterea distanţei fiecare deviaţie devine mai largă la bază şi mai joasă ca amplitudine. Totuşi, măsurătorile planimetrice arată că aria zonei care se găseşte sub fiecare deviaţie rămîne constantă, indiferent de distanţa de conducţie. Această constatare sugerează că, în interiorul unui grup, ca şi de la grup la grup, există un spectru continuu al vitezelor de conducţie. Această concluzie este confirmată prin determinări ale vitezei de conducţie în axonii izolaţi. Printre fibrele somatice mielinizate ale mamiferelor, putem găsi reprezentanţi pentru toate vitezele între aproximativ 5 m/sec.—120 m/sec. Mai tîrziu, vom arăta că separarea vîrfurilor în potenţialele compuse de acţiune nu rezultă din discontinuităţi absolute în spectru de viteză, ci mai degrabă dintr-o distribuţie numerică inegală a fibrelor care reprezintă benzi restrînse din spectru.

O altă diferență ușor de demonstrat între fibrele care-și aduc contribuția la diferitele componente (α, β, γ, δ etc.) ale potențialului compus de acțiune se referă la *pragurile de excitație electrică*. Pe măsură ce șocul aplicat unui trunchi nervos este intensificat în mod progresiv, de la pragul lui pînă la intensități maximale, componentele succesive apar în înregistrări, în ordinea α, β, γ, δ etc. Cu alte cuvinte, viteza de conducție și pragul electric sînt invers proporționale, axonii cu viteză mai mare de conducție fiind mai ușor de excitat decît cei cu viteză de conducție mai mică. Se poate susține, în mod just, că pragurile de excitație electrică ale axonului au o semnificație fiziologică intrinsecă mică, dar relația

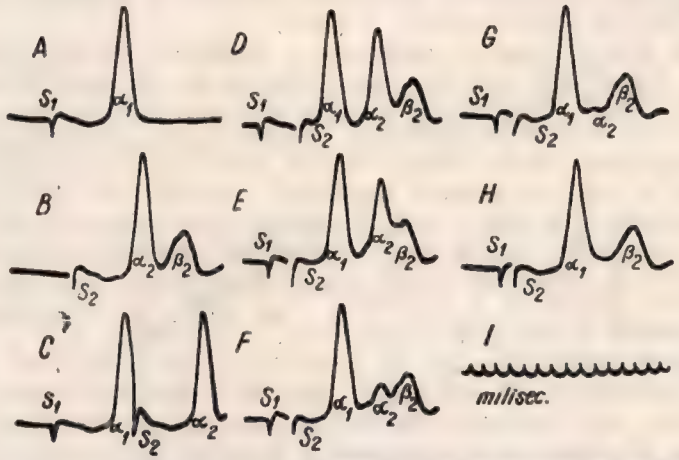


Fig. 28. — Demonstrarea conducției independente a undelor ascendente α și β în nervul sciatic de broască. A — excitarea prin șoc unic (S_1) avînd o intensitate suficientă doar pentru a produce unda maximală alfa (α_1). *B* — excitarea printr-un șoc mai puternic (S_2) produce o undă ascendentă alfa (α_2) și o undă beta (β_2). În înregistrările *C—H*, S_2 succede în timp lui S_1 la intervale descrescînde în mod gradat, astfel încît deflexia α_2 concordă din ce în ce mai mult cu perioada refractară a deflexiei α_1 pînă ce, în *H*, α_2 este complet anulat. Deflexia β_2 nu este modificată de anularea refractară a lui α_2. *I* — scara timpului. (După Erlanger și Gasser, *Electrical signs of nervous activity*, Philadelphia, University of Pennsylvania Press, 1957).

descrisă mai sus ne oferă un instrument de experiență valoros, întrucît permite excitarea selectivă a fibrelor cu conducție rapidă, cu excluderea fibrelor cu conducere lentă.

Acest instrument este utilizat de repetate ori în experimentarea neurofiziologică. Un exemplu, în conformitate cu cele discutate mai sus, este arătat în fig. 28, care ilustrează o experiență prin care se demonstrează în mod concludent că cele două componente α și β apar independent de activitatea din fibrele nervoase diferite. Potențialul compus de acțiune a fost înregistrat pe trunchiul nervos într-un punct suficient de îndepărtat de electrozii de excitație, astfel încît să se asigure o separare clară a derivațiilor α și β. Au fost utilizate două intensități diferite de șoc. Prima excitație a fost relativ slabă și a făcut să apară numai o deviație α, așa cum se observă în *A*. Al doilea șoc a fost mai intens și

a produs atît deviația α cît și β (indicate în *B* prin α_2 și β_2). În graficele *C-H*, ambele șocuri au fost aplicate nervului, unul după altul, la intervale de timp descrescînde în mod gradat. În cazul intervalelor scurte (graficele *E-H*), α_2, care a luat naștere în perioada refractară a lui α_1, a fost în mod gradat întîrziată și atenuată, pînă cînd, în graficul *H*, a fost complet anulată. Pentru toate intervalele, β_2 a rămas constantă ca amplitudine și latență. Neputința activității α de a produce la elementele responsabile de activitatea β o stare refractară demonstrează în mod elegant că cele două componente α și β ale potențialului compus de acțiune sînt în mod independent conduse de fibre diferite. Observații similare, referitoare la γ, δ și la alte componente ulterioare, arată că și acestea sînt obținute prin intermediul grupelor separate de axoni.

Relația dintre viteza de conducție și diametrul fibrelor. Descoperirea faptului că trunchiurile nervoase sînt compuse din elemente avînd proprietăți diferite (viteză de conducție și prag electric), duce în mod natural la întrebarea: pot fi corelate diferențele relative la aceste proprietăți cu diferențele morfologice dintre axoni? Există numeroase deosebiri structurale între axoni în ceea ce privește diametrul, prezența sau absența tecii de mielină*, precum și în ceea ce privește relația dintre teaca Schwann și axon. Acum ne concentrăm atenția asupra variațiilor diametrelor. În acest scop, este instructiv să examinăm axonii somatici mielinizați, sau fibrele A, cum sînt denumiți, pentru că ei constituie o garnitură în care diametrul este singura variabilă morfologică proeminentă. Acestor fibre A li se datorează sinuozitățile ascendente din fig. 26, notate prin α și δ. Cînd sînt examinate secțiunile transversale ale diferitelor trunchiuri nervoase somatice, tratate cu acid osmic care colorează mielina, se constată că fibrele colorate cele mai mari au un diametru de aproximativ 22 μ, iar cele mai mici de aproximativ 1 μ. Între aceste două extreme există un spectru continuu de diametre, dar numărul de fibre din fiecare porțiune a spectrului de diametre este variabil; în adevăr, în cazul unor trunchiuri nervoase, anumite benzi ale spectrului pot fi lipsite de reprezentanți.

Fibrele A, considerate în totalitatea lor, constituie un spectru similar în ceea ce privește vitezele de conducție. Din considerații pur teoretice, ar fi fost de așteptat ca fibrele mai mari să aibă viteza de conducție cea mai mare, deoarece rezistența longitudinală internă (circuitul local prin care, conform cu teoria, curentul trebuie să curgă pentru a excita nodulii învecinați) a lor, este relativ joasă. În fapt, putem arăta că viteza de conducție și diametrul fibrelor de tip A sînt în relație liniară. Hursh [10] a trasat punctele determinate de vitezele maximale de conducție ale unor trunchiuri nervoase diferite și de dimensiunile celor mai mari fibre mielinizate pe care le-a găsit în cursul examinării din punctul de vedere histologic al trunchiurilor, trunchiurile fiind astfel alese încît să ofere o gamă largă de diametre maximale de fibre. După cum se arată în fig. 29, rezultatele lui stabilesc că o linie dreaptă cu o pantă de 6 m/sec./μ de diametru total corespunde, cu o precizie mulțumitoare, punctelor observate.

Gasser și Grundfest [9] au găsit o aproximație și mai apropiată de o liniaritate exactă, atunci cînd au preferat să măsoare diametrul axonului

---

* În realitate, orice axon posedă cel puțin o rămășiță de teacă de mielină. Totuși, în practica obișnuită, sînt considerați nemielinizați acei axoni la care nu se poate observa mielina cu ajutorul microscopiei de lumină.

în interiorul tecii de mielină, în loc să măsoare diametrul total. În studiul lor, raportul dintre viteza de conducție (în m/sec.) și diametrul axonului (în μ) a fost de 8,7. Relația dintre viteza de conducție și diametrul fibrei este extrem de utilă, deoarece ea permite un calcul suficient de exact al unei variabile, dacă cealaltă este cunoscută. Trebuie totuși să se accentueze că relațiile cantitative descrise mai sus sînt aplicabile numai fibrelor A și nu și celorlalte tipuri de fibre.

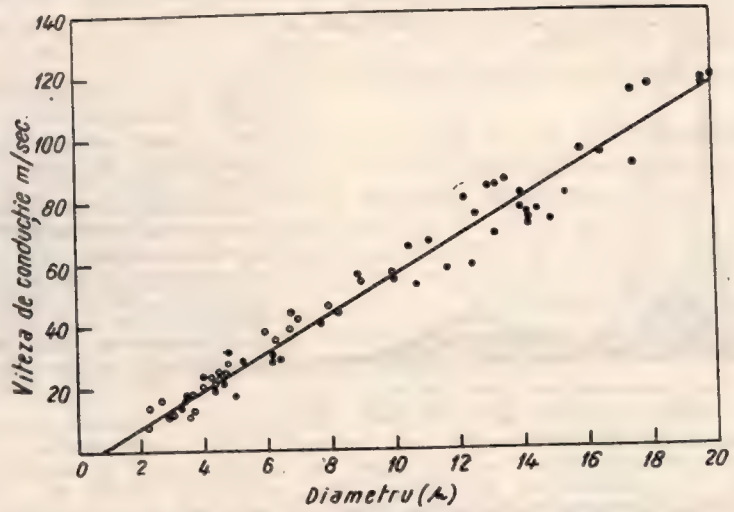


Fig. 29. — Relația liniară între viteza de conducție și diametrul fibrelor nervoase mielinizate ale mamiferelor. Panta liniei drepte este de aproximativ 6 m/sec. pentru un μ de diametru. (După Hursh, din Gasser, *Ohio J. Sci.*, 1941, *41*: 145).

Sinteza potențialului de vîrf compus'. După cum am subliniat mai sus, relația directă dintre viteza de conducție și diametrul fibrei oferă indicații pentru reconstituirea potențialului de vîrf compus al unei fibre A din spectrul diametrelor fibrelor constituente, determinat histologic. Singurele date suplimentare necesare sînt: evaluările duratei și amplitudinii de vîrf, ca funcții de dimensiunea fibrei. Prima din aceste două evaluări se face în mod simplu, deoarece studiul fibrelor izolate arată că durata de vîrf pentru fibrele A este de circa 0,5 milisec., indiferent de dimensiunea fibrei. Studii similare arată că amplitudinea de vîrf variază liniar și direct cu diametrul fibrei *. Cu aceste trei relații se poate porni reconstituirea potențialului de vîrf din datele histologice, gradul de concordanță dintre potențialul reconstituit și cel înregistrat fiind un examen critic al noțiunii de vîrf compus propuse.

Pentru a face o reconstituire ca cea prezentată în fig. 30, fibrele sînt numărate și clasificate în grupe, după diametru. Se desenează apoi, pentru fiecare diametru mediu, triunghiuri care aproximează forma potențialului de vîrf axonic, înălțimea triunghiurilor fiind produsul dintre diametrul mediu al grupului și numărul de fibre din grup. Pe această cale, relația diametru-amplitudine de vîrf este realizată, iar potențialul cu care contribuie fiecare grup de

* Trebuie să înțelegem că o relație între mărimea potențialului de vîrf și diametrul fibrei este o consecință a înregistrării extracelulare, întrucît nu există niciun motiv *a priori* să se presupună că schimbarea de tensiune prin membrană, în decursul activității, variază cu dimensiunea fibrei.

fibre cu același diametru este găsit în unități arbitrare ; de exemplu, 50 de fibre de 10 μ diametru ar da un triunghi cu o înălțime de 500 unități arbitrare, iar 50 de fibre cu un diametru de 2 μ ar da un triunghi cu o înălțime de 100 unități arbitrare. Baza fiecărui triunghi (durata de vîrf) este determinată astfel, încît să echivaleze cu 0,5 milisec. de pe abscisă. După aceea, triunghiurile sînt dispuse de-a lungul abscisei, unul în raport cu altul, cu ajutorul relației diametru-viteză.

Deoarece timpul de conducție al celor mai mari fibre (deci al celor care conduc extrem de rapid impulsurile) este latența primei sinuozități ascendente

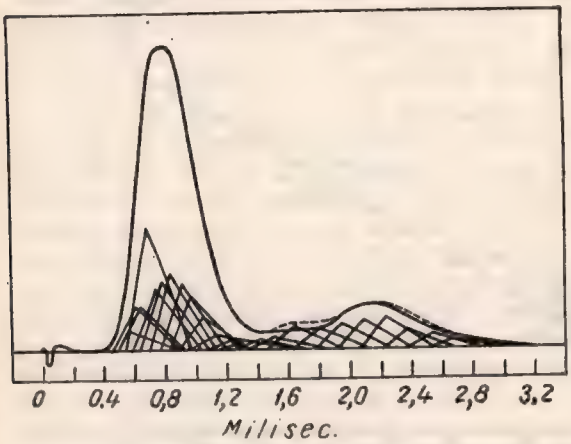


Fig. 30. — Reconstituirea din date histologice a potențialului de acțiune compus al fibrelor mielinizate din nervul safen al pisicii. Unda mare (linia plină) reprezintă potențialul de acțiune înregistrat. Triunghiurile reprezintă contribuția diferitelor fibre componente (vezi textul). Linia punctată indică deviația sumei triunghiurilor față de potențialul înregistrat. (Din Gasser și Grundfest, *Amer. J. Physiol.*, 1939, *127* : 393).

a potențialului de vîrf înregistrat anterior, este ușor să plasăm primul triunghi pe abscisă. În exemplul prezentat în fig. 30, această latență (timp de conducție) a fost de 0,4 milisec., iar distanța de conducție a fost de 4 cm ; în acest fel, fibrele cele mai mari din nerv conduceau impulsurile cu viteza de 100 m/sec. Din studiul histologic al nervului se știe că cele mai mari fibre au un diametru de 14 μ. Prin urmare, factorul de convertire a diametrului în viteză de conducție (în condițiile specifice de înregistrare și presupunînd că relația este liniară) este 100/14 sau 7,14. Cu ajutorul acestui factor se atribuie viteze de conducție fiecărui grup de fibre cu diametre egale. Fibrele cu un diametru de 10 μ vor avea o viteză de conducție de 71,4 m/sec., iar fibrele cu un diametru de 5 μ o viteză de 35,7 m/sec. Cunoscînd aceste viteze, se calculează timpul necesar pentru ca impulsul să fie condus pe o distanță de 4 cm. Astfel, exact după cum în fibrele cu o viteză de conducție de 100 m/sec. (sau cu un diametru de 14 μ), impulsurile străbat această distanță în 0,4 milisec., tot așa, în fibrele cu o viteză de conducție de 71,4 m/sec. (sau cu un diametru de 10 μ), impulsurile ar avea nevoie de 0,56 milisec., iar în fibrele cu o viteză de conducție de 35,7 m/sec. (sau cu diametrul de 5 μ) impulsurile ar avea nevoie de 1,12 milisec. Pe baza acestor calcule, triunghiurile, care reprezintă potențialele de vîrf ale grupelor de fibre mai mici sînt dispuse de-a lungul abscisei timpului într-o relație justă cu triunghiul care reprezintă fibrele cele mai mari.

Tot ce mai rămîne de făcut este să desenăm potențialul de vîrf complet printr-o sumare algebrică a triunghiurilor individuale și să comparăm acest grafic cu potențialul înregistrat. În fig. 30 s-a făcut o astfel de comparație, linia punctată arătînd potențialul reconstituit în cele două puncte în care el nu coincide cu potențialul înregistrat (reprezentat prin linia continuă).

Postpotențialele. Potențialul de acțiune compus înregistrat pe distanțe mici de conducție, pentru a reduce la minimum dispersiunea componentelor, nu se termină întotdeauna cu variația negativă sau potențialul de vîrf. Deseori, o deviație negativă este grefată pe capătul părții de declin

al potențialului de vîrf. În mod obișnuit, deviația se prezintă în mod amăgitor ca o prelungire a declinului potențialului de vîrf. În unele cazuri, o fază ascendentă face posibil să se distingă identitatea separată a celei de-a doua unde. Această deviație este cunoscută sub denumirea de *postpotențial negativ*. Urmînd declinului postpotențialului negativ pînă la linia de bază, apare o deviație prelungită pozitivă, numită *postpotențialul pozitiv*.

Postpotențialele negative și pozitive au anumite caracteristici comune: 1) ambele sînt consecințele activității antecedente de vîrf și, în consecință, depind de ea; 2) ambele au o amplitudine foarte joasă; 3) o durată lungă în raport cu activitatea de vîrf (fig. 31); 4) ambele sînt labile într-un grad foarte mare și depind într-o foarte mare măsură de starea metabolică și de evoluția anterioară a fibrei.

Postpotențialul negativ depășește rareori 2—5%, iar postpotențialele pozitive au în mod obișnuit numai 0,2—4 din amplitudinea potențialului de vîrf antecedent. Excepție fac fibrele aferente, nemielinizate, mici, la care postpotențialele pozitive pot atinge pînă la 10—30% din amplitudinea de vîrf. Mărimile relative ale potențialului de vîrf și ale postpotențialelor sînt reprezentate în diagrama din fig. 31. Din cauza amplitudinii lor mici, postpotențialele pot fi reprezentate în mod satisfăcător prin amplificări foarte mari, care aruncă cea mai mare parte a maximului potențialului de vîrf antecedent în afara ecranului osciloscopului (fig. 32).

Trebuie subliniat că dimensiunile relative ale potențialelor de vîrf și postpotențialelor citate mai sus se bazează pe măsurători ale potențialelor de acțiune compuse și prin urmare nu reflectă exact dimensiunile relative ale potențialelor în fibrele individuale. Din cauză că potențialele de vîrf au o durată scurtă, orice dispersiune în timp reduce în mod vizibil amplitudinea potențialului de vîrf compus. Postpotențialele au o durată mai lungă (fig. 31) și, în consecință, ele vor suferi mult mai puțin o descreștere în cazul unei dispersii temporale. De aceea, măsurătorile potențialelor compuse ne oferă o imagine exagerată a mărimii relative a postpotențialelor.

Contrastul dintre duratele potențialului de vîrf și postpotențialelor este cu totul izbitor. În timp ce potențialul de vîrf durează în mod obișnuit numai o fracțiune de milisecundă, postpotențialul negativ poate avea o durată de 12 pînă la 80 milisecunde, iar postpotențialul pozitiv poate dura 40 pînă la 1 000 milisecunde.

În nervul de broască proaspăt excizat, postpotențialul negativ este adesea neînsemnat sau absent, dar se amplifică atunci cînd nervul rămîne într-o baie de soluție Ringer. Postpotențialul negativ este de asemenea foarte accentuat, atît ca amplitudine cît și ca durată, prin tratarea nervului cu veratrină. Postpotențialul pozitiv, pe de altă parte, este foarte mult mărit prin excitarea repetată a trunchiului nervos (fig. 32).

Originea postpotențialelor nu este pe deplin clară. Desfășurarea lor în timp sugerează că ele reflectă procese metabolice asociate cu procesul de recuperare. Este semnificativ faptul că 95 pînă la 98% din creșterea producției de căldură de către nervul tetanizat se întîmplă în perioada de recuperare și are o desfășurare în timp ce corespunde în linii mari celei a postpotențialelor. S-ar putea ca postpotențialul pozitiv să constituie o slabă și de lungă durată manifestare electrică a unei eliminări active sporite de Na^+, care se acumulează în fibre în timpul activității. O astfel de explicație concordă cu accentuarea postpotențialului pozitiv în

urma unei excitări tetanice care, în mod cert, favorizează acumularea intracelulară de Na^+.

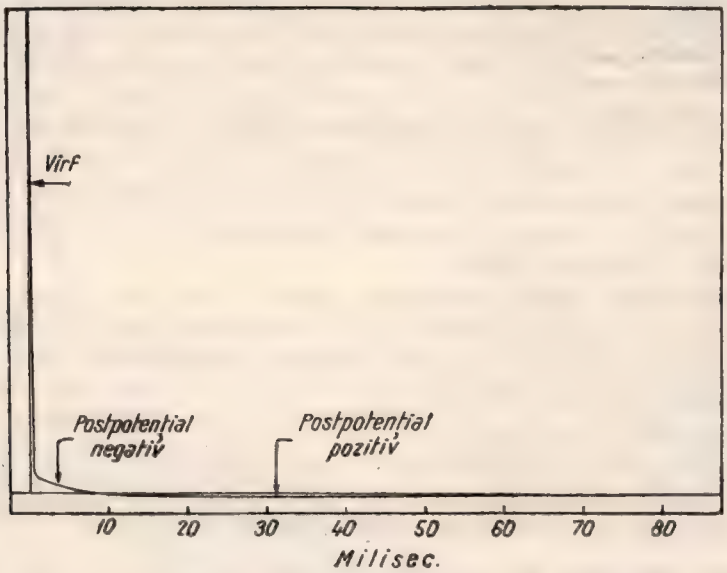


Fig. 31. — Diagrama întregului potențial de acțiune al fibrelor nervoase mielinizate mari ale pisicii. Diagrama a fost astfel desenată, încît potențialul de vîrf și postpotențialele să aibă dimensiunile lor relative și relațiile lor de timp corect exprimate. (Din Gasser, *J. Appl. Phys.*, 1938, *9*: 88).

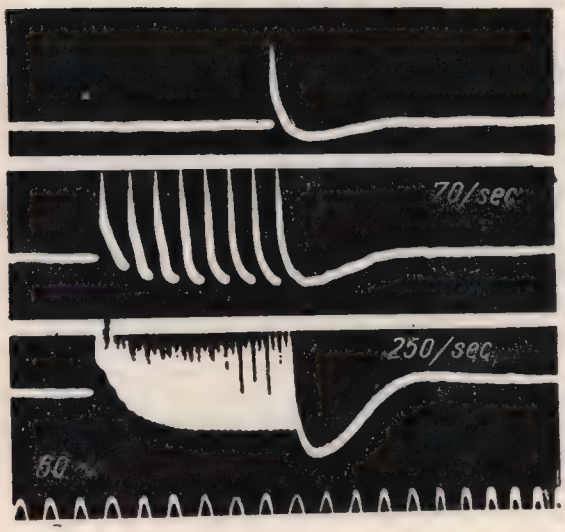


Fig. 32. — Postpotențialele nervului frenic, urmînd după o singură excitare (traseul superior) și după excitări repetate (traseele mediu și inferior). Amplificarea este atît de mare încît maximul potențialului de vîrf este cu mult în afara acestei pagini. Înregistrările prezentate încep cu un potențial negativ și continuă dedesubtul liniei de bază, cu un postpotențial pozitiv. Scara timpului: 16,7 milisec. (După Gasser, *J. Appl. Phys.*, 1938, *9*: 88).

Această ipoteză concordă de asemenea cu proeminența remarcabilă a postpotențialelor pozitive în fibrele nervoase mici nemielinizate, în care

transferul de Na^+ în volumul intracelular relativ mic, în decursul activității, ar putea produce o creștere apreciabilă a concentrației intracelulare de Na^+. Deci, așa cum vom arăta mai jos în mod amănunțit, spațiul extracelular care înconjură fibrele nemielinizate este delimitat în mod special, astfel încît acumularea extracelulară de K^+ în decursul activității poate produce creșteri semnificative în concentrația externă a acestui ion. Ambele condiții necesită o pompare eficace de Na^+-K^+, pentru a împiedica fibrele să devină inexcitabile. În legătură cu aceasta, este semnificativ faptul că înlocuirea Na^+ extracelular cu litiu sau otrăvirea pompei Na^+-K^+ cu substanțe toxice metabolice desființează postpotențialul pozitiv posttetanic. Oricare ar fi mecanismul postpotențialelor, semnificația lor principală constă în modificările de excitabilitate care le însoțesc.

Excitabilitatea și postpotențialele. S-a scos în evidență faptul că generarea unui potențial de acțiune într-un axon face ca acel axon să devină în mod temporar refractar la un al doilea stimul. La începutul acestei perioade refractare, axonul este total inexcitabil, indiferent de intensitatea excitației (perioadă refractară absolută). După această perioadă refractară absolută, excitabilitatea este redobîndită în mod gradat (adică pragul de excitare devine finit) într-o succesiune a timpului aproximativ potențială. Această perioadă, în decursul căreia axonul este accesibil numai unor excitanți mai puternici decît pragul de repaus, este perioada refractară relativă. Împreună, cele două perioade refractare — absolută și relativă — corespund în timp cu vîrful propriu-zis. Cînd potențialul de acțiune are un postpotențial negativ proeminent, durata perioadei refractare absolute devine mai scurtă și excitabilitatea continuă să crească după ce pragul de repaus a fost atins. Rezultatul este o perioadă de timp cunoscută sub denumirea de *perioadă supranormală*, în cursul căreia axonul este cu mai multă ușurință excitat decît în cursul stării de repaus. În perioada supranormală viteza de conducție este mărită. O comparație atentă a fenomenelor electrice și a modificărilor de excitabilitate dezvăluie că perioada supranormală corespunde în timp cu postpotențialul negativ.

Chiar și după perioada supranormală, succesiunea de modificări ale excitabilității nu este completă. De îndată ce postpotențialul negativ permite apariția postpotențialului pozitiv, excitabilitatea descrește din nou sub pragul de repaus și rămîne scăzută în tot cursul postpotențialului pozitiv. În această *perioadă subnormală*, atît viteza de conducție, cît și excitabilitatea sînt scăzute.

Tipurile de fibre nervoase [6, 7]. O examinare sistematică a potențialelor de acțiune compuse ale unor nervi cu structuri diferite dezvăluie că axonii pot fi clasificați în 4 tipuri distinctive, cunoscute ca: fibre A, B, s.C și d.r.C. Fibrele A au fost descrise ca fiind fibre mielinizate, somatice, aferente și eferente. Fibrele B sînt axoni preganglionari eferenți mielinizați care se găsesc în nervii autonomi. Fibrele C sînt nemielinizate, grupul s.C fiind compus din axoni simpatici postganglionari eferenți, iar grupul d.r.C este reprezentat de axonii mici nemielinizați aferenți, care se găsesc în nervii periferici și rădăcinile dorsale. Proprietățile distinctive ale acestor 4 tipuri de fibre sînt rezumate în tabelul 2 și în fig. 33 și 34.

Trebuie notat că fibrele A, deși cuprind o gamă largă de diametre de fibre, constituie un grup omogen, excepție făcînd viteza de conducție a fibrelor, care variază cu diametrul în modul descris mai înainte.

Tabelul 2

Proprietăţile fibrelor nervoase ale mamiferelor

	A	B	s.C	d.r.C
Diametrul fibrei în μ	1—22	≤3	0,3—1,3	0,4—1,2
Viteza de conducţie în m/sec.	5—120	3—15	0,7—2,3	0,6—2,0
Durata potenţialului de vîrf în milisec.	0,4—0,5	1,2	2,0	2,0
Perioada absolut refractară în milisec.	0,4—1,0	1,2	2,0	2,0
Amplitudinea postpotenţialului negativ; procent din amplitudinea potenţialului de vîrf	3—5	nici una	3—5	nici una
Durata, în milisec.	12—20	...	50—80	...
Amplitudinea postpotenţialului pozitiv, procent din amplitudinea potenţialului de vîrf	0,2	1,5—4,0	1,5	*
Durata în milisec.	40—60	100—300	300—1 000	*
Gradul de susceptibilitate faţă de asfixie	2	1	3	3
Raportul viteză/diametru	6	?	?	în medie 1,73

* La fibrele d.r.C s-a înregistrat ulterior potenţialului de vîrf o deviaţie pozitivă avînd o amplitudine de 10 — 30% din amplitudinea potenţialului de vîrf şi, descrescînd în dimensiune, pînă la jumătate, în 50 milisec. Această postpozitivitate diferă de postpotenţialul pozitiv al celorlalte fibre (a se vedea textul).

Fibrele B nu pot fi distinse din punct de vedere histologic de fibrele mici A şi, aşa cum se poate vedea în tabelul 2, ele au viteze de conducţie între limitele arătate la grupul A, în care cele mai mici fibre conduc impulsurile cu viteze scăzute de 5 m/sec. Fibrele B se deosebesc în mod esenţial de fibrele A prin absenţa unui postpotenţial negativ (fig. 33 *B*). În mod corespunzător, ciclul de recuperare a fibrelor B este lipsit de o perioadă supranormală, perioada refractară relativă fuzionînd nemijlocit cu perioada subnormală (fig. 34 *B*). Fibrele B diferă de asemenea de fibrele A în ceea ce priveşte durata potenţialului de vîrf care, pentru fibrele B, este de peste 2 ori mai mare decît pentru fibrele A. Deşi este reprezentată o gamă de viteze de conducţie suficient de mare, potenţialul compus de acţiune al fibrelor B, chiar pe distanţe mari de conducţie, este relativ lin, şi nu se descompune în sinuozităţi ascendente separate. Această configuraţie există datorită faptului că toate părţile spectrului de viteze au aproximativ acelaşi număr de reprezentanţi.

Spre deosebire de ambele fibre A şi B, fibrele C sînt lipsite de o teacă de mielină vizibilă prin microscopia obişnuită şi prezintă o relaţie particulară între teaca Schwann şi axon [5, 8]. Fiecare fibră A sau B are o teacă Schwann proprie care înconjură teaca de mielină ca un înveliş extern, mai mult sau mai puţin continuu. Numeroase fibre C prezintă o teacă Schwann comună (fig. 35). Această teacă este o structură celulară, în care un număr de fibre sînt incluse ca rezultat al invaginării suprafeţei externe a celulelor Schwann. Cînd fibrele sînt incluse mai adînc, marginile membranei invaginate Schwann sînt foarte apropiate. Spaţiul dintre membrana Schwann şi membrana axonului pare a fi de ordinul a 100 Ångstromi

Prezența acestui spațiu extracelular, relativ restrîns și circumscris, ridică probleme interesante dar neclarificate pînă în prezent, în legătură cu mediul ambiant ionic extern al fibrelor C.

Din punct de vedere funcțional, fibrele C se deosebesc de fibrele A prin viteze mici de conducție, durate lungi ale potențialului de vîrf, praguri electrice înalte și o rezistență relativ mare la asfixie. Diferitele părți ale spectrelor de viteze și de diametre sînt inegal reprezentate în trunchiurile nervoase, iar potențialele compuse de acțiune, conduse prin ele, prezintă un număr de sinuozități ascendente separate, de o complexitate extremă.

De puțin timp numai, fibrele C au fost împărțite în două grupe, s.C și d.r.C, în mare măsură pe baza diferențelor prezentate de postpotențialele lor. Grupul s.C, format din axoni simpatici postganglionari, au postpotențiale pozitive și negative intense. Grupul d.r.C, format din fibrele aferente nemielinizate ale nervilor periferici și rădăcinilor dorsale, nu au un postpotențial negativ, dar, în mod tipic, în ele se dezvoltă o intensă activitate postpozitivă, care diferă de postpotențialul pozitiv convențional prin aceea că, dacă este repetată, se transformă într-o deviație negativă.

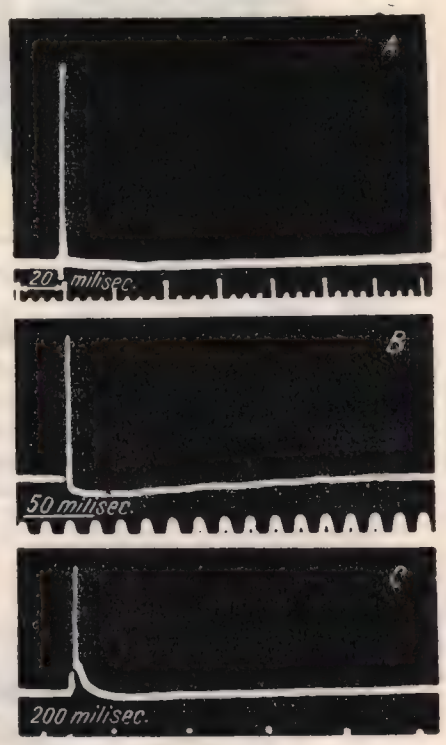


Fig. 33. — Potențialele de acțiune compuse ale fibrelor A, B și C, prezentînd diferențe în postpotențiale. (Din Gasser, *Ohio J. Sci.*, 1941, *41* : 145).

Structura nervilor periferici. Un nerv periferic tipic, ca nervul sciatic, conține fibre A aferente și eferente, fibre d.r.C aferente și fibre s.C care inervează structuri netede musculare și structuri glandulare. Din cauză că discrepanța în ceea ce privește viteza și amplitudinea de conducție a grupelor A și C este foarte mare, nu este posibilă înregistrarea întregului potențial de acțiune compus al unui nerv periferic mixt într-o singură curbă a osciloscopului, dar tabloul poate fi resintetizat grafic din cîteva înregistrări, luate cu amplificații și baze de timp convenabil alese. Fig. 36 arată un astfel de potențial de acțiune resintetizat pentru nervul safen (un nerv cutanat aferent pur), desenat la scară de proporție și prezentat împreună cu înregistrările care au furnizat datele necesare.

Pentru a fi pregătiți pentru discuțiile din capitolele care vor urma, este important să cunoaștem spectrele respective de diametre ale fibrelor A aferente și eferente din diferiții nervi. Pentru nervii cutanați, în care toate fibrele A sînt aferente, spectrul poate fi determinat în mod simplu prin examinarea de secțiuni ale nervului întreg, colorate cu acid osmic. Pentru

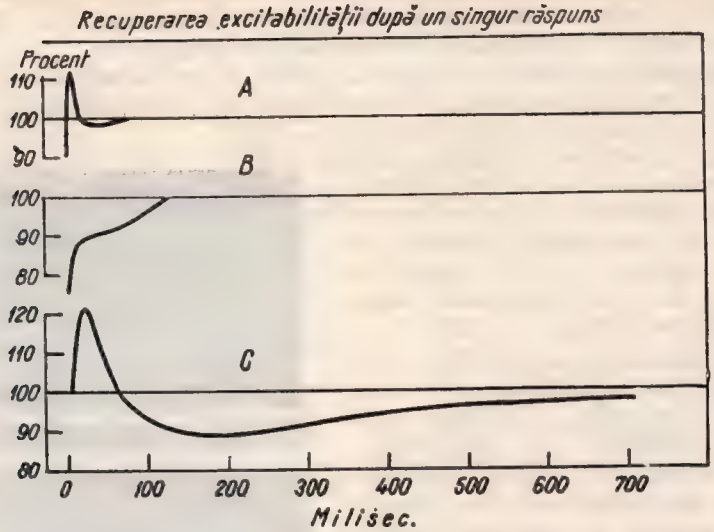


Fig. 34. — Ciclurile de recuperare ale fibrelor A, B şi C. Ordonate: excitabilitatea exprimată procentual în raport cu pragul de repaus (notat cu 100). *Abscise:* intervalul de timp între condiţionare şi şocurile experimentale. (Din Gasser, *Ohio J. Sci.*, 1941, *41*: 145).

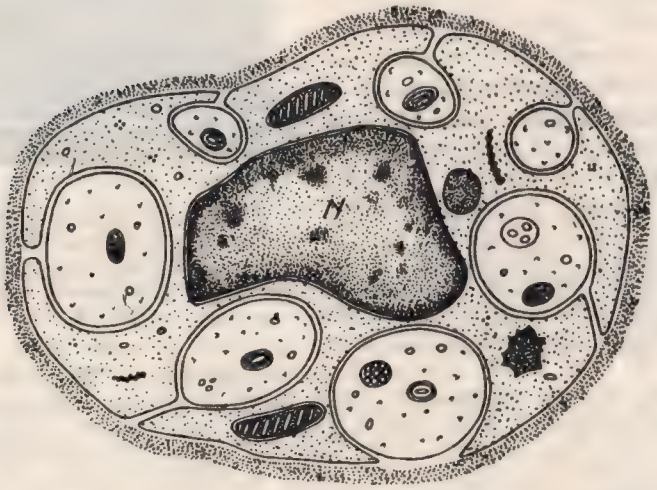


Fig. 35. — Diagrama relaţiei dintre fibrele C şi celulele Schwann. Desenul reprezintă o secţiune transversală printr-o singură celulă Schwann care învăluie 7 fibre C. *N* — nucleul celulei Schwann. A se observa că membrana celulei Schwann este intactă peste tot, dar este invaginată de fibrele nervoase. (După Elfvin, *J. Ultrastructure Res.*, 1958, *1*: 428).

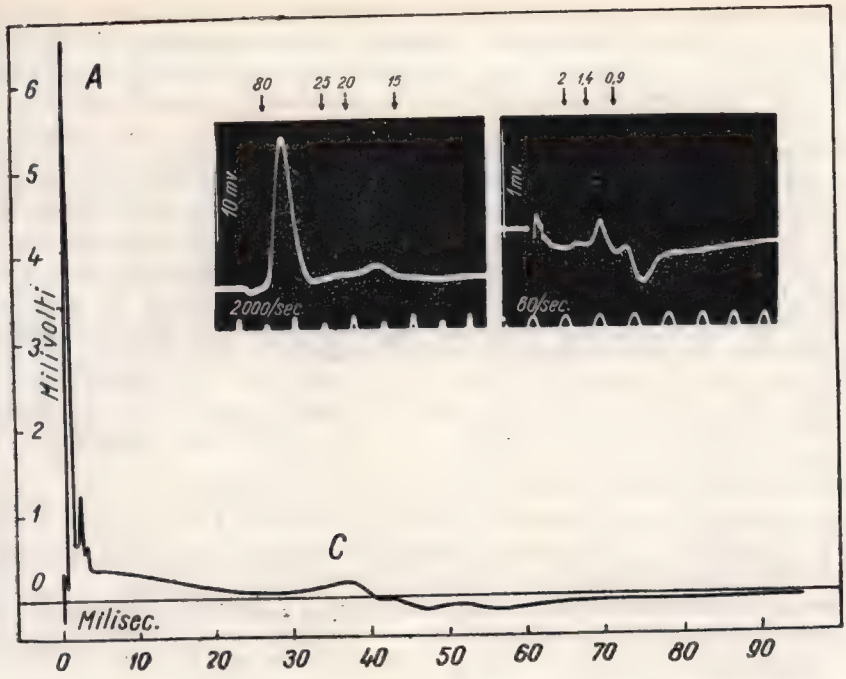


Fig. 36. — Desenul, executat la scară, al totalității potențialului de acțiune compus al nervului safen la mamifere. Inserat în stînga: înregistrarea componentelor fibrei A. *Inserat în dreapta:* înregistrarea componentelor fibrei C. Numerele deasupra săgeților indică vitezele maximale de conducție (m/sec.) ale fiecărei componente. (Combinată din Gasser, *J. appl. Phys.*, 1938, *9*: 88 și *Ohio J. Sci.*, 1941, *41*: 145).

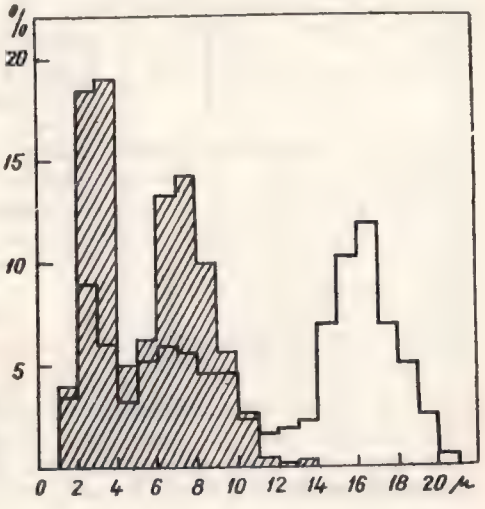


Fig. 37. — Comparația diametrelor fibrelor aferente dintr-un nerv muscular (linia groasă) și dintr-un nerv cutanat (zona haşurată). Ordonate: numărul fibrelor exprimat ca un procent față de total. *Abscise:* diametrele fibrelor, măsurate în μ.

a determina spectrele nervilor micşti este necesar să secţionăm rădăcinile ventrale sau dorsale constitutive (distale faţă de ganglion) şi să creăm posibilitatea fibrelor eferente sau respectiv aferente, să degenereze. Fibrele rămase pot fi atunci numărate. Fig. 37 prezintă distribuţiile de diametre ale fibrelor aferente dintr-un nerv cutanat (linia subţire, zona haşurată) şi dintr-un nerv profund sau muscular, care şi-a pierdut funcţia motorie (linia groasă). Fibrele aferente cutanate au o distribuţie bimodală, un vîrf găsindu-se între 1 μ şi 5 μ şi celălalt între aproximativ 6μ şi 12 μ. Histograma nervului muscular prezintă însă 3 vîrfuri, din care două sînt aproximativ coextensive cu cele două vîrfuri ale distribuţiei nervului cutanat. Al treilea vîrf este format din fibre mari, cu un diametru între 12 şi 21 μ, aproape complet absente în nervul cutanat. O examinare sistematică a compoziţiei fibrei aferente din nervi diferiţi arată că relaţiile indicate în fig. 37 pot fi generalizate astfel: *fibrele aferente mari (12—21 μ) se găsesc exclusiv în nervii musculari, în timp ce celelalte două grupe (1—5μ şi 6—12μ), deşi variind într-o oarecare măsură în ceea ce priveşte proporţiile, sînt reprezentate în toate trunchiurile nervoase somatice.*

Trebuie să reamintim că nervii musculari lipsiţi de funcţia motorie şi nervii cutanaţi conţin un număr mare de fibre d.r.C amielinice, precum şi fibre A mielinice. În realitate, fibrele amielinice se pot găsi, în raport cu fibrele A, într-un număr de 3 sau 4 ori mai mare.

Spectrele de diametre ale fibrelor eferente sînt ilustrate în fig. 38, care arată distribuţiile de diametre la o rădăcină ventrală şi la un nerv

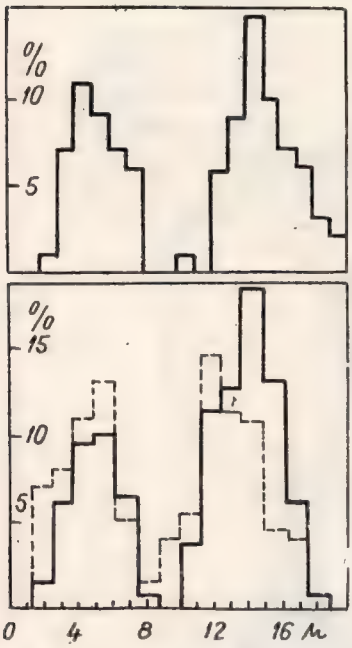


Fig. 38. — Distribuţiile de diametre ale fibrelor eferente. Aceleaşi coordonate ca în fig. 37. *Graficul de sus* prezintă date cu privire la rădăcina ventrală, iar *graficul de jos* date cu privire la nervul gastrocnemian, ale cărui fibre aferente au fost îndepărtate printr-o secţiune degenerativă a rădăcinilor dorsale. *Linia plină:* date privind o probă luată la distanţa de 50 mm de muşchi. *Linia punctată:* date privind o probă luată la distanţa de 8 mm de muşchi. Deoarece fibrele fiice au un diametru mai mic decît fibrele de origine spectrul diametrelor fibrelor se mută puţin spre stînga în cazul probei luate la distanţă mai mică de muşchi. (După Eccles şi Sherrington *Proc. roy. Soc.*, 1930, *B106:* 326).

muscular tipic, care nu mai este aferent, datorită unei secţionări a rădăcinii dorsale. Atît în rădăcină, cît şi în nerv, distribuţia este evident bimodală, cele două aglomerări proeminente de la 12 la 20 μ şi de la 2 la 8 μ fiind separate printr-un nadir în zona dintre 8 şi 12 μ. Corespunzător

celor două aglomerări din histogramă, care sînt separate în mod distinct, apar două sinuozităţi ascendente distincte în potenţialul compus de acţiune (fig. 112). După cum se va vedea în cadrul discuţiei dintr-un capitol următor, aceste două grupe de fibre motorii diferă din punct de vedere funcţional.

Trunchiurile nervilor care nu sînt aferenţi (dar nu rădăcinile ventrale) conţin pe lîngă fibrele A şi un număr semnificativ de fibre eferente amielinice. Aceste fibre sînt axoni autonomi postganglionari (s.C) care traversează trunchiurile nervoase pentru a ajunge la muşchiul neted şi la elementele glandulare ale structurilor profunde.

Distribuţia de diametre arătată în fig. 38 este în general tipică tuturor rădăcinilor ventrale, dar există şi unele diferenţe individuale minore. Diferenţa cea mai accentuată a fost observată între rădăcinile toracice şi lombare superioare care contribuie la alcătuirea ramurilor albe ale lanţului simpatic şi rădăcinile care nu contribuie. Numai la primele există un vîrf în zona de distribuţie a diametrelor mai mici decît 3 μ; acest vîrf este compus din fibrele B.

Terminologia. Anterior s-a menţionat că literele greceşti α, β, γ, δ (şi uneori ε) au fost adesea utilizate pentru a nota sinuozităţile ascendente succesive ale potenţialului compus de acţiune al fibrelor A dintr-un trunchi nervos. Deoarece aceste sinuozităţi ascendente rezultă dintr-o activitate în fibre cu viteze diferite de conducţie, proporţionale cu diametrele fibrelor, această notare cu litere greceşti poate fi utilizată şi ca o clasificare a diametrelor fibrelor. Totuşi, o dificultate provine din faptul că o sinuozitate ascendentă a potenţialului compus de acţiune reflectă nu numai diametrul fibrelor în care se produce activitatea, ci şi numărul lor. În nervii cu origini şi funcţii similare, ca de exemplu nervii senzoriali cutanaţi, spectrele diametrelor sînt surprinzător de asemănătoare. Totuşi, cînd se compară nervi cu origine şi funcţii diferite, apar în mod evident discrepanţe izbitoare; de exemplu, prima deviaţie importantă a unui potenţial compus de acţiune al unui nerv muscular, care şi-a pierdut acţiunea motorie, provine dintr-o activitate în fibre aparţinînd unui domeniu de diametre, care pentru nervii cutanaţi au o reprezentare rară. Această dificultate este înlăturată prin utilizarea sistemului de notaţie cu numere romane după Lloyd [12], care se bazează mai mult pe diametrul fibrei decît pe sinuozităţile din electrogramă. Conform cu această clasificare, fibrele A sînt împărţite în 3 grupe: I, 12—21 μ; a II-a, 6—12 μ şi a III-a, 1—6 μ. Fibrele C (atît subgrupa d.r., cît şi grupa s.) sînt considerate uneori ca formînd grupa a IV-a.

Sistemele de notaţie prin litere greceşti şi prin numere romane sînt deseori utilizate alternativ. Următoarele relaţii exprimă o egalitate aproximativă a celor două sisteme de notaţii: 1) A-alfa corespunde grupelor I şi a II-a; 2) A-delta corespunde grupei a III-a; 3) grupul C corespunde grupei a IV-a. La nervul pisicii, devierile notate la origină prin beta şi gama sînt, după cum se pare, în mare parte sau în întregime artefacte şi nu au echivalente în clasificarea cu numere romane.

Conducţia în axonii nematuri şi în axonii în curs de regenerare. Viteza de conducţie a fibrelor nervoase este mică la naştere. Pe măsură ce corpul creşte, diametrele axonilor şi deci, vitezele de conducţie, cresc. La o serie de animale în diferite stadii de creştere, Hursh [11] a găsit o relaţie liniară între lungimea piciorului şi viteza de conducţie a fibrelor unui nerv al piciorului, de exemplu: nervul safen. Această relaţie este astfel, încît timpul de conducţie dintre periferie şi măduva spinării rămîne în mod esenţial constant în orice cale, de la naştere la maturitate. În afară de viteza de conducţie, celelalte proprietăţi nu se modifică în mod vădit o dată cu creşterea. Postpotenţialele, de exemplu, par a depinde mai mult de tipul decît de dimensiunea fibrei.

Degenerarea şi regenerarea. Cînd un axon este secţionat, porţiunea detaşată de corpul celulei este supusă unei succesiuni de schimbări mor-

fologice cunoscute sub numele de *degenerare wallerianã* * *sau secundară.* Aceste modificări constă în alterarea chimică a mielinei, ajungîndu-se în cele din urmă la completa ei distrugere, asociată cu fragmentarea şi distrugerea cilindraxului. Produsele de dezagregare, atît ale mielinei, cît şi cele ale cilindraxului sînt îndepărtate de macrofage.

Acest proces ar conduce la un tub excavat în teaca Schwann, dacă o proliferare abundentă a celulelor Schwann nu ar umple lumenul cu o puternică coloană de astfel de celule. La nivelul secţiunii transversale, celulele Schwann cresc de asemenea din capetele bonturilor, iar dacă lacuna nu este excesiv de mare, unesc printr-o punte spaţiul gol dintre ele, restabilind continuitatea. Din capătul axonului se dezvoltă în bontul proximal o mulţime de ramificaţii care mai tîrziu cresc între celulele Schwann ale punţii pînă departe în interiorul coloanei. Deşi un număr mare de astfel de creşteri traversează puntea, în mod obişnuit numai una singură supravieţuieşte şi continuă să avanseze distal cu o viteză care poate ajunge pînă la 3,5—4,5 mm/zi. Acest capăt al fibrei nervoase în curs de regenerare şi care înaintează mereu este nemielinizat, iar diametrul lui este mic în comparaţie cu diametrul coloanei Schwann, în care creşte. Maturaţia fibrei, cu alte cuvinte creşterea în diametru şi dobîndirea unei teci de mielină, duce în acest caz la comprimarea celulelor Schwann în teaca subţire tipică nervilor maturi. Maturaţia este mult mai lentă decît creşterea longitudinală. Se poate dovedi că maturaţia este progresivă în nerv pe un segment în regenerare, adică, într-un moment oarecare, segmentele proximale sînt mai mature decît segmentele distale.

Viteza de conducţie într-un nerv care se regenerează creşte pe măsură ce progresează procesul de regenerare şi constituie o măsură sigură a desfăşurării în timp a maturaţiei. Este posibil ca vitezele de conducţie normale să nu mai fie niciodată redobîndite după ce nervii au fost secţionaţi şi resuturaţi. De exemplu, Berry şi colab. [1] au constatat că viteza maximă de conducţie a unui nerv sciatic la mai mult de un an (450 de zile) după secţionare şi suturare a fost de aproximativ 85 m/sec., în timp ce fibrele constitutive dintr-un nerv sciatic normal conţin fibre care au o viteză de conducţie care merge pînă la 120 m/sec. Examenul histologic a arătat că fibra cea mai mare din nervul regenerat măsura 16 μ în comparaţie cu 20 μ ai fibrei nervului normal. Neputinţa de a se matura în mod complet pare a fi legată de o ramificare intensă la linia de sutură (care are ca rezultat fibre fiice mai mici în axonul de origine). Cînd se preferă a se zdrobi nervul în loc de a-l secţiona, atunci se produce o

---

* Numim *degenerare retrogradă* totalitatea modificărilor care se produc în corpul celular după ce axonul a fost secţionat. Aceste modificări includ dispariţia granulaţiilor Nissl (cromatoliză), tumefierea pericarionului şi deplasarea nucleului din poziţia lui centrală tipică către periferie. La unii neuroni (ca de exemplu neuronii motori spinali), degenerarea retrogradă este reversibilă şi, în acest caz, corpul celular îşi redobîndeşte caracterele lui morfologice normale şi proprietăţile funcţionale. La alţii (ca de exemplu neuronii talamici), degenerarea retrogradă este ireversibilă şi pericarionul mort este îndepărtat de fagocite. Modificări morfologice similare cu cele care apar în cazul degenerării retrograde ireversibile se produc rareori într-un corp celular după secţiunea axonilor care stabilesc conexiuni sinaptice cu el; acest fenomen este denumit *degenerare transneuronală.* Ca exemplu putem cita degenerarea neuronilor în corpul geniculat lateral în urma secţionării nervului optic.

maturație completă, după cît se pare din cauză că nu este întreruptă continuitatea tecii, iar axonii cresc în propriile lor teci fără a se ramifica.

În tratamentul clinic al leziunilor nervilor periferici, accentul principal se pune pe stabilirea continuității bonturilor, fiindcă, dacă lacuna este mare, probabilitatea ca mugurii să traverseze cu succes puntea și să ajungă la bontul distal este redusă. Acești muguri, dacă întîlnesc un obstacol, pot forma o tumoare dureroasă, denumită *nevrom*. Cînd nervul a fost numai zdrobit, prognosticul este favorabil. Cînd trunchiul este întrerupt, extremitățile bonturilor sînt apropiate prin suturare prin epineuron sau prin lipirea extremităților cu fibrinogen. Cînd lacuna este prea mare pentru a permite apropierea capetelor secționate, se utilizează uneori grefe; în acest caz, segmente de nervi care se pot dezvolta (de exemplu, nervi cutanați) sînt scoși și suturați între bonturi pentru a oferi cadrul pentru un pod.

Potențialele într-un volum-conductor* [14]

O fibră nervoasă este înconjurată de lichidul interstițial și de alte fibre. Deși celelalte fibre, în special dacă sînt mielinizate, sînt bune izolatoare**, lichidul interstițial este un volum-conductor care se extinde în tot corpul. Atît timp cît curentul curge într-un volum-conductor, el este izopotențial. În corp, curentul circulă în lichidul interstițial numai în timpul conducției impulsurilor în celulele excitabile; nici un curent nu circulă în celulele aflate în stare de repaus. Existența unui flux de curent într-un volum-conductor arată că o sursă de diferență de potențial este prezentă. Într-un impuls, această sursă este diferența de potențial dintre regiunea activă și regiunea inactivă.

În comparație cu potențialele înregistrate la un trunchi nervos izolat, potențialul dintr-un punct al volum-conductorului (înregistrat cu un electrod atît de distanțat încît potențialul lui este neglijabil), este dificil de interpretat. 1) Este dificil de determinat poziția fibrelor active, deoarece curenții lor se împrăștie în tot corpul. 2) Mărimea și desfășurarea în timp a descărcării de impulsuri sînt nesigure, deoarece pe măsură ce distanța dintre electrodul de înregistrare și țesutul activ este mărită, potențialul înregistrat devine din ce în ce mai mic și mai lent. 3) Relația dintre modificările potențialului transmembranic și fluxul de curent rezultat din volum-conductor este foarte complicată.

Totuși, evaluarea potențialelor care apar în volum-conductor ca un rezultat al activității nervoase, devine foarte simplă dacă potențialul de acțiune este aproximat de o undă rectangulară, cu alte cuvinte dacă

---

* Această parte a capitolului este scrisă de J. W. Woodbury.

** În alte țesuturi decît nervul nemielinizat rezistența membranei este mult mai mică și capacitatea de membrană este mult mai mare decît în nerv, astfel că o parte apreciabilă a curentului local se poate scurge prin celulele inactive învecinate. Parte din acest curent curge prin rezistența membranică și, în decursul unor modificări rapide de potențial, în lichidul interstițial; o altă parte curge prin condensatorul membranic. Astfel, într-o măsură limitată, celulele inactive constituie o parte din volum-conductorul care înconjură o celulă activă.

depolarizarea şi repolarizarea sînt instantanee (a se vedea fig. 44 *b*). Potenţialul determinat într-un punct al volumului conductor de un potenţial de acţiune rectangular este proporţional cu produsul dintre înălţimea potenţialului de acţiune transmembranic şi unghiul solid al marginilor undei şi avînd ca vîrf electrodul de înregistrare. Unghiul solid este o măsură a dimensiunii aparente a unui obiect, văzut dintr-un punct special ales. Aproximarea potenţialului de acţiune printr-o undă rectangulară nu este exactă din punct de vedere cantitativ, dar ea oferă o evaluare precisă a succesiunii modificărilor de potenţial. Utilizarea acestei aproximări este justificată prin faptul că rezultă importante simplificări de concepte şi de calcule.

Deoarece variaţia potenţialului înregistrat în raport cu distanţa de ţesuturile active depinde numai de unghiul solid al marginilor undei şi deoarece noţiunea de „unghi solid" este nefamiliară celor mai mulţi dintre studenţi, prima parte a acestui subcapitol prezintă o definiţe a unghiului solid. Se arată apoi că potenţialul datorit unui strat dipolar este proporţional cu unghiul solid cuprins în electrodul de înregistrare de către potenţial. Subcapitolul se încheie cu o descriere a felului în care se aplică aceste principii la interpretarea potenţialelor determinate în volumul conductor de activitatea nervoasă.

Unghiul solid. Măsurarea unui unghi solid se face într-un mod analog cu măsurarea unui unghi plan şi de aceea vom arăta pe scurt aici felul în care este măsurat un unghi plan.

Unghiul Θ, încheiat în O de linia curbă AB (fig. 39 *a*) poate fi măsurat în grade; dar un mod mai natural şi mai general de măsurare

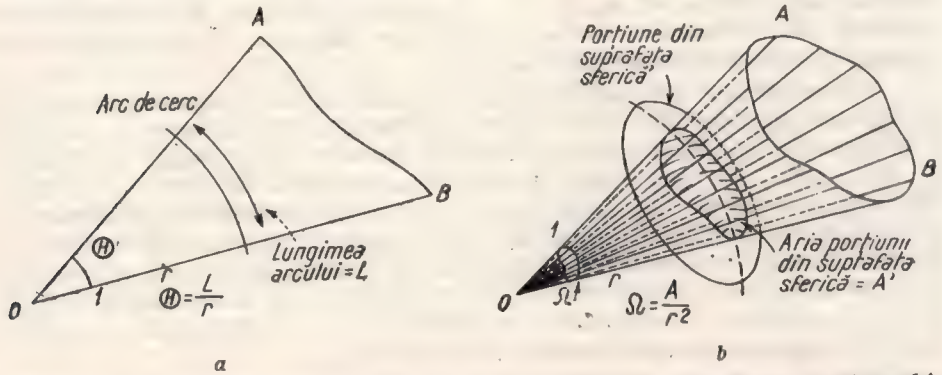


Fig. 39. — Calcularea unghiurilor plane şi solide. a — măsurarea unui unghi plan Θ, încheiat în punctul O de curba AB. Se înscrie un arc de cerc cu centrul în O şi cu raza r. Se măsoară lungimea arcului L dintre dreptele OA şi OB. Θ este definit ca fiind egal cu L./r. *b* — măsurarea unghiului solid încheiat în O de suprafaţa AB. Se trag raze din O către toate punctele periferice ale lui AB. Acest con neregulat este un unghi solid. Ω este măsurat prin înscrierea unei sfere cu raza r şi centrul în O şi prin măsurarea ariei A, pe suprafaţa sferei delimitate de conul neregulat. Ω este definit ca A/r^2.

pentru acest unghi este următorul. Se desenează un cerc cu o rază oarecare (r) şi cu centrul în O. Mărimea unghiului Θ, în radiani, este definită ca raportul dintre lungimea unui arc de cerc (L) cuprins între dreptele OA şi OB şi raza cercului (r); $\Theta = L/r$. Această definiţie este în acord cu experienţa; cînd unghiul este constant, L variază proporţional cu r, astfel

încît raportul L/r rămîne şi el constant. Un unghi de 1 radian este acel unghi pentru care lungimea arcului este egală cu raza. Circumferinţa unui cerc este egală cu 2π r, deci circumferinţa totală a unui cerc determină un unghi de 2π r/r = 2π radiani. Prin urmare, 1 radian = $360°/2\pi = 57{,}4°$.

Un unghi solid este echivalentul tridimensional al unghiului plan. Unghiul solid, încheiat într-un punct de un obiect oarecare, este proporţional cu dimensiunea aparentă a obiectului, atunci cînd acesta este privit din punctul menţionat. Din acest motiv se utilizează adesea expresia că potenţialul dintr-un punct al unui volum-conductor este „văzut" de electrod. Un obiect pare mai mare dacă este adus mai aproape de ochi, chiar dacă dimensiunea obiectului nu se modifică. Unghiul solid încheiat în punctul O (fig. 39 *b*) de obiectul AB poate fi schiţat prin tragerea unor linii din punctul O la fiecare punct al perimetrului obiectului AB. Dimensiunea unui unghi spaţial Ω (omega) se calculează prin desenarea unei sfere cu o rază r şi cu O ca centru; suprafaţa (A), obţinută prin intersectarea suprafeţei sferei cu unghiul solid este apoi măsurată, exact după cum a fost măsurată lungimea arcului pentru a se determina dimensiunea unghiului plan. Deoarece aria suprafeţei unei sfere este de $4\pi r^2$, A depinde de pătratul razei. Prin urmare, după cum $\Theta = L/r$, $\Omega = A/r^2$. Unitatea nedimensională de măsură a unghiului solid este *steradianul*. Un steradian este unghiul solid încheiat de o suprafaţă de orice formă, cu aria de 1 cm^2 inclusă în suprafaţa unei sfere cu raza de 1 cm. Unghiul solid al unui obiect care înconjură complet punctul O are măsura $4\pi r^2/r^2 = 4\pi$ steradiani.

Potenţialul generat de un strat dipolar. Două sarcini egale şi de sens opus (q) menţinute la o distanţă scurtă (δ) constituie un *dipol* de moment (m); $m = q\,\delta$ (fig. 40 *a*). Cîmpul electric al unui dipol descreşte rapid cu distanţa, deoarece sarcinile + şi — exercită forţe aproape egale şi opuse asupra unei sarcini de explorare. La distanţe mari în comparaţie cu δ, cîmpul electric este invers proporţional cu cubul distanţei r; iar potenţialul este invers proporţional mai degrabă cu r^2 decît cu r, cum se întîmplă atunci cînd există o singură sarcină. Un *strat dipolar* sau o suprafaţă dipolară se formează prin separarea sarcinilor + şi — de către un strat avînd grosimea δ (fig. 40 *b*). Fiecare regiune a stratului conţine un număr egal de sarcini + şi —; cu alte cuvinte, sarcinile + şi — au fost separate unele de altele. Totuşi numărul de sarcini + sau — de pe unitatea de arie a suprafeţei poate varia de la o regiune la cea următoare. Momentul dipolar pe unitatea de arie (m_A) a unui strat dipolar este produsul dintre sarcina pe unitatea de arie (q_A) şi grosimea stratului; $m_A = q_A\delta$. O membrană celulară, care are sarcini electrice, este un strat dipolar închis, deoarece sarcinile + şi — sînt separate prin membrană. Într-o celulă în repaus, m_A este o constantă. În timpul activităţii, m_A într-un punct fix variază rapid în raport cu timpul, sau în cazul cînd nu variază timpul, m_A variază rapid în raport cu distanţa.

Deoarece membrana este un condensator, cantitatea de sarcini pe unitatea de arie este direct proporţională cu potenţialul transmembranic din indiferent orice punct. Calculul potenţialului care provine din sarcina membranei celulare este acelaşi cu calculul efectuat pentru potenţialul unui strat dipolar. Potenţialul (ε) al unui punct dintr-un volum-conductor este definit ca diferenţa de potenţial dintre acel punct şi un punct care se găseşte la o distanţă mare de stratul dipolar. Potenţialul generat

de un strat dipolar este invers proporţional cu pătratul distanţei pînă la el, şi astfel potenţialul dintr-un electrod de înregistrare secund sau indiferent, care e suficient de îndepărtat, poate fi micşorat în mod arbitrar. *În oricare punct, potenţialul generat de un strat dipolar cu moment constant este proporţional cu unghiul solid încheiat în acel punct de suprafaţa dipolară;* $\varepsilon = (\varepsilon_m/4\pi)\ \Omega$, unde ε_m este potenţialul transmembranic (fig. 40 *b*). Semnul potenţialului este acelaşi cu semnul sarcinii de pe faţa

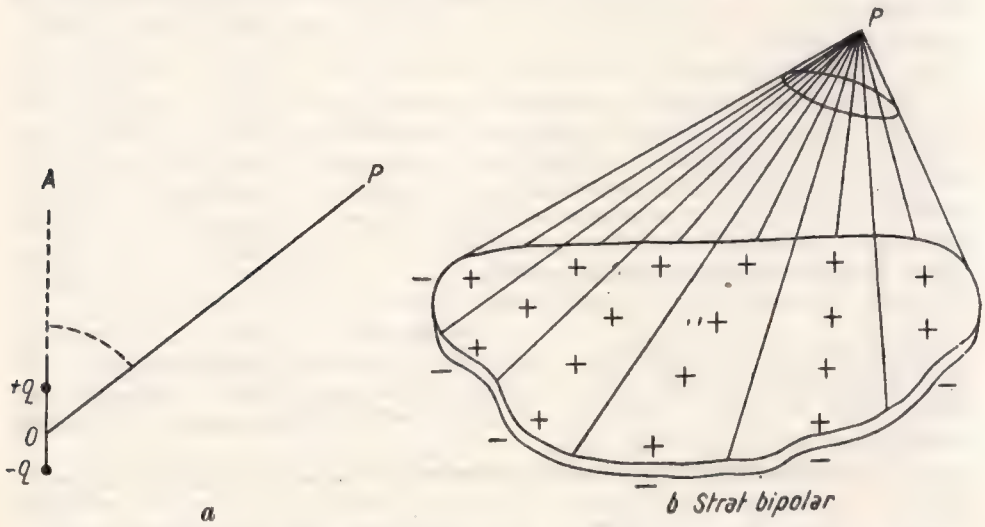


Fig. 40. — Dipol şi strat dipolar. a — în dipol, sarcinile + q şi — q sînt la o distanţă δ. Potenţialul în P este calculat utilizîndu-se o relaţie dintre unghiul Θ, format de liniile drepte OA şi OP, şi r, care reprezintă lungimea lui OP. *b* — Potenţialul în P este proporţional cu Ω, unghiul solid încheiat în P de stratul dipolar. q_A este sarcina de suprafaţă pe unitatea de arie şi δ este grosimea stratului dipolar.

stratului dipolar care se găseşte la cea mai mare apropiere de P. Această lege reduce problema calculului potenţialelor dintr-un volum-conductor la o problemă de geometrie în spaţiu.

Derivaţia potenţialului generat de un strat dipolar. Fig 41 *a* arată geometria implicată în evaluarea potenţialului în P, datorit dipolului AB. Deoarece membrana are o grosime de numai 100 Ångstromi, orice electrod de înregistrare se găseşte la o mare distanţă de membrană în comparaţie cu grosimea ei. Deşi, pentru mai multă claritate, în desenul din fig. 41 *a* δ este aproape la fel de mare ca r, totuşi în realitate r este mult mai mare decît δ; astfel liniile AP, OP şi BP sînt aproape paralele şi $\Theta = \Theta_1$. Potenţialul în P este suma potenţialelor care se datorează sarcinii +q în A şi —q în B:

$$\varepsilon = K\left(\frac{q}{r_2} - \frac{q}{r_1}\right) \qquad (1)$$

Cu o aproximaţie satisfăcătoare, r_1 şi r_2 sînt date de

$$r_1 = r + \frac{\delta}{2}\cos\Theta,\ r_2 = r - \frac{\delta}{2}\cos\Theta$$

Dacă substituim aceste egalităţi în ecuaţia (1) obţinem

$$\varepsilon = Kq\left(\frac{1}{r-\frac{\delta}{2}\cos} - \frac{1}{r+\frac{\delta}{2}\cos}\right) = \frac{Kq\,\delta\cos\Theta}{r^2-\frac{\delta^2}{4}\cos^2} \quad \text{sau} \quad \varepsilon = K\frac{m\cos\Theta}{r^2} \qquad (2)$$

Ultima expresie rezultă din definiţia lui m şi din aproximarea că $\delta^2/4$ este neglijabil în comparaţie cu r^2. Ecuaţia (2) arată că potenţialul dintr-un punct depinde în sens invers de r^2, aşa cum s-a spus mai sus, precum şi de unghiul dintre dipol şi acel punct. Această dependenţă era de aşteptat deoarece potenţialul de-a lungul unei linii care trece prin O şi e perpendiculară pe AB trebuie să fie zero, căci componenta cîmpului electric de-a lungul acestei linii este totdeauna zero.

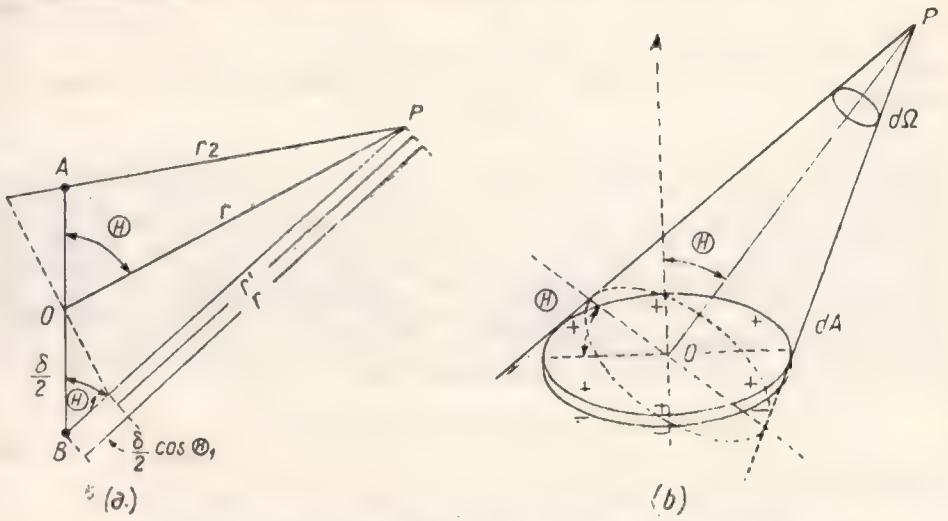


Fig. 41. — *a* — diagrama utilizată pentru calculul potenţialului în P generat de un dipol, în cazul cînd r este mult mai mare decît δ (r este disproporţionat de scurt în acest desen). Cînd r este cu mult mai mare decît δ, liniile AP, OP şi BP sînt considerate ca fiind paralele iar $\Theta_1 = \Theta_2$. *b* — unghiul solid dΩ încheiat în punctul P de un segment circular, cu aria dA, al stratului dipolar (δ şi dA sînt în realitate mult mai mici decît r, dar dA este prezentat disproporţionat de mare pentru claritate). Se desenează o sferă cu raza r şi cu centrul în P. Aria tăiată pe suprafaţa sferei de către dA este dA cos Θ, unde Θ este unghiul dintre OA şi OP. OA este perpendicular pe dA, porneşte din centrul lui şi este orientat spre suprafaţa cu sarcină pozitivă. Dacă Θ este mai mare decît $\pi/2$ (90°), atunci dΩ este negativ. De aceea, $d\Omega = dA\cos\Theta/r^2$.

Exact aceleaşi argumente sînt valabile în cazul unei arii mici oarecare (dA) dintr-un strat dipolar (fig. 41 *b*), deoarece fiecare element al ariei are sarcini, $+q_A dA$ şi $-q_A dA$, în puncte separate de distanţa δ.

Prin urmare, contribuţia lui dA la potenţialul din punctul P este:

$$d\varepsilon = K\frac{q_A\,dA\,\delta\cos\Theta}{r^2} = K\frac{m_A\,dA\cos\Theta}{r^2} \qquad (3)$$

O parte din ecuaţia (3), dA/r^2 este exprimată sub forma unui element de unghi solid, dΩ. Acest fapt sugerează să se calculeze unghiul solid al lui dA în P (fig. 41 *b*). Pentru a calcula dΩ, se desenează o sferă cu raza r şi cu centrul în P care trece prin dA; apoi dA este proiectat pe suprafaţa acestei

sfere. Aria acestei proiecții este dA cos Θ astfel că unghiul solid este, prin definiție:

$$d\Omega = \frac{dA \cos \Theta}{r^2} \tag{4}$$

Substituind ecuația (4) în ecuația (3) obținem:

$$d\varepsilon = Km_A \frac{dA \cos \Theta}{r^2} = Km_A d\Omega \tag{5}$$

Integrarea ecuației (5) pe întreaga suprafață a dipolului (S) dă:

$$\varepsilon = K \int_S m_A \, d\Omega \tag{6}$$

Dacă m_A este constant, ecuația (5) este o diferențială perfectă și ecuația (6) devine:

$$\varepsilon = Km_A \, \Omega \tag{7}$$

în care Ω este unghiul solid al suprafeței atunci cînd este privită din P. Simplitatea ecuației (7) în comparație cu ecuația (6) este motivul aproximării potențialului de acțiune printr-o undă rectangulară. Integrarea indicată de ecuația (6) este exactă*, dar este dificilă și necesită un timp prea lung. Ecuația (7) este, în comparație, mai ușor de evaluat. Cantitatea Km_A poate fi evaluată în funcție de ε_m, potențialul transmembranic. După cum vom arăta mai jos, potențialul din afara unei celule în repaus este zero, deoarece unghiul solid al celulei este egal cu zero. Deplasarea electrodului de înregistrare în interiorul celulei modifică potențialul de la zero la ε_m și unghiul solid de la 0 la 4π. Prin urmare, în interiorul celulei ecuația 7 devine:

$$\varepsilon_m = Km_A \cdot 4\pi \text{ sau } Km_A = \frac{\varepsilon_m}{4\pi} \tag{8}$$

Relația devine atunci:

$$\varepsilon = \frac{\varepsilon_m}{4\pi} \Omega \tag{9}$$

Potențialul celulei în repaus. Proporționalitatea dintre potențialul și unghiul solid al stratului dipolar arată că potențialul depinde numai de dimensiunea aparentă a stratului și este independent de forma lui amănunțită. Fig. 42 arată că potențialul transmembranic al unei celule în repaus nu influențează potențialul dintr-un punct exterior celulei din cauză că oricare punct exterior celulei are orientate spre el, sub același unghi solid, două suprafețe cu sarcini opuse. Deoarece potențialul transmembranic dintr-o celulă în repaus este pretutindeni constant, potențialul, datorit părții din suprafața celulară care se găsește în fața lui P (fig. 42 *b*), este egal cu $+ (\varepsilon_m/4\pi) \Omega$, și cel datorit porțiunii care se află la distanță de P (fig. 42 *c*) este egal cu $-(\varepsilon_m/4\pi) \Omega$, deoarece în acest caz este orientată spre P suprafața cu sarcini negative. Potențialul total din P este suma potențialelor care se datoresc tuturor părților suprafeței dipolare și astfel $\varepsilon = + (\varepsilon_m/4\pi) \Omega - (\varepsilon_m/4\pi) \Omega = 0$. Această metodă oarecum formală de calcul este în concordanță cu afirmațiile precedente că un potențial extern

* Ecuația (6) este corectă pentru o fibră nervoasă, numai dacă rezistivitatea specifică a lichidului intracelular este egală cu aceea a lichidului interstițial. Rezistivitatea specifică a axoplasmei este aproximativ de 2 ori mai mare decît aceea a lichidului interstițial.

datorit unei celule în repaus este zero, din cauză că nu există un flux extern de curent. Trebuie subliniat că modificările de potențial într-un volum-conductor se datoresc fluxului de curent. Fluxul de curent datorit unui strat dipolar este astfel încît potențialul este proporțional cu unghiul solid.

Potențialul celulei în activitate. După cum am menționat mai sus, calculul potențialului generat de o celulă activă într-un volum conductor

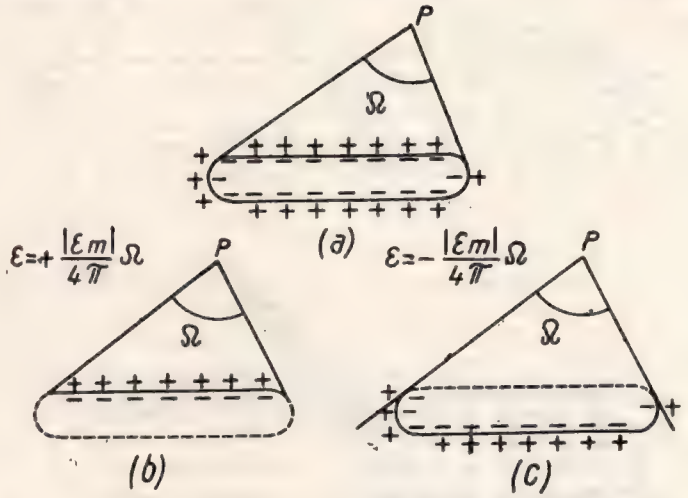


Fig. 42. — Secțiune axială a unei celule cilindrice închise desenată pentru a ilustra că potențialul în afara unei celule în repaus este egal cu zero. a — din punctul P, electrodul „vede" două membrane celulare, egal și opus polarizate, care încheie unghiul solid Ω. *b* — calcularea potențialului din punctul P datorit membranei apropiate; potențialul este $+(|\varepsilon_m|/4\pi)\,\Omega$ din cauză că partea pozitivă a membranei este îndreptată spre P. *c* — potențialul membranei îndepărtate este $-(|\varepsilon_m|/4\pi)\,\Omega$ din cauză că partea negativă a membranei este îndreptată spre P. Potențialul total este suma potențialelor individuale:

$$\varepsilon = (|\varepsilon_m|/4\pi)\Omega - (|\varepsilon_m|/4\pi)\Omega = 0^*$$

este simplificat, aproximîndu-se unda potențialului de acțiune care prezintă creșteri și descreșteri line, printr-o undă rectangulară, ce crește și descrește în mod abrupt. O fibră nervoasă care conduce un impuls poate fi împărțită în două regiuni — inactivă și activă. În aproximarea printr-o undă rectangulară se presupune că regiunea în repaus are un potențial constant (ε_s), că regiunea activă are un potențial constant egal cu depășirea potențialului de acțiune (ε_a) și că tranziția dintre cele două regiuni are loc într-un punct**. Fig. 43 arată modul în care poate fi calculat potențialul datorit

---

* $|\varepsilon_m|$ indică valoarea absolută a lui ε_m.

** Potențialul de acțiune al unei fibre nervoase mari mielinizate crește în aproximativ 0,1 milisec. și are o viteză de 100 m/sec. Prin urmare, frontul de undă ocupă 100 mm/milisec. × 0,1 milisec. = 10 mm. Aceasta constituie de 500 ori diametrul fibrei. Din cauza acestei creșteri lente, potențialele înregistrate în volum de la un nerv activ sînt mai lungi și mai joase decît cele așteptate la analiza unghiului solid al undei rectangulare.

unui front de unde de depolarizare. Figura 43 reprezintă o diagramă a unei secţiuni axiale printr-o celulă excitabilă ca o undă de depolarizare în apropierea centrului. Unghiurile spaţiale Ω_1 şi Ω_3 nu contribuie la poten-

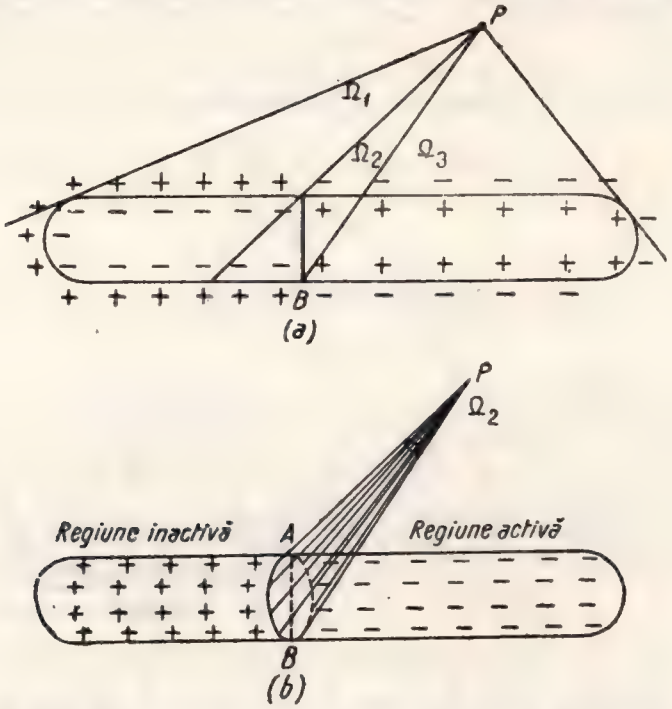


Fig. 43. — Potenţialul într-un punct exterior P datorit fazei de creştere a potenţialului de acţiune într-o celulă la un moment oarecare. Linia AB indică locul în care potenţialul transmembranic îşi schimbă sensul; pentru simplificare, această schimbare de sens este considerată ca producîndu-se brusc. *a* — secţiune axială printr-o celulă cilindrică, reprezentînd membrana celulei; diametrul este exagerat. Unghiul solid total al celulei este divizat în 3 porţiuni Ω_1, Ω_2 şi Ω_3 prin liniile PA şi PB. Potenţialul în P datorit unghiurilor solide Ω_1 şi Ω_3 este zero, deoarece membrana apropiată şi cea depărtată determină potenţiale egale, dar cu sensuri opuse (vezi fig. 42). Totuşi, în Ω_2 membrana cea mai apropiată este activă (negativă în afară) şi contribuie la generarea unui potenţial în P de acelaşi semn ca cel al membranei celei mai depărtate, inactive. *b* — în diagramă se arată că în condiţiile menţionate la punctul *a*, potenţialul în P este acelaşi cu cel care ar fi obţinut dacă sarcinile membranei ar fi plasate pe secţiunea transversală AB. Mărimea potenţialului în P, într-un moment oarecare, este proporţională cu mărimea aparentă a secţiunii transversale a nervului privită din frontul de undă.

ţialul din P, deoarece porţiunea proximală şi cea distală ale membranei contribuie la potenţiale egale şi de sens opus. Totuşi, în Ω_2 membrana proximală este activă şi contribuie la un potenţial negativ în P; membrana distală este inactivă şi contribuie şi ea la un potenţial negativ în P. Poten-

ţialul în P este $-(\varepsilon_a/4\pi)\,\Omega_2$, unde ε_a este de aproximativ 130 mV. Deoarece Ω_2 este unghiul spaţial al frontului de undă, s-a observat că potenţialul într-un punct exterior depinde numai de unghiul solid încheiat de marginile dintre regiunea activă şi cea inactivă. Fig. 43 *b* este o schiţă de perspectivă a unghiului solid al unei margini de undă dintr-o fibră nervoasă.

Un impuls nervos constituie o undă care se deplasează cu o viteză constantă, astfel că fig. 43 reprezintă situaţia într-un anumit moment. Cînd frontul de undă se deplasează de la dreapta la stînga, unghiul solid creşte la început şi apoi descreşte progresiv pînă la zero. Fig. 44 arată metoda de evaluare a succesiunii de modificări de potenţial, cînd un singur front de undă *(a)* sau un impuls nervos *(b)* se deplasează de la dreapta la stînga cu o viteză constantă. Un electrod de înregistrare plasat oriunde pe linia P_1P_5 (fig. 44 *a*) va înregistra succesiunea pozitivo-negativă de modificări de potenţial, atunci cînd frontul de undă se apropie, depăşeşte şi părăseşte punctul cel mai apropiat de electrod. Curba poate fi construită presupunînd că unda este fixă şi că electrodul de înregistrare se deplasează în direcţie opusă (de la stînga la dreapta) cu aceeaşi viteză constantă. Unghiul solid este măsurat din fiecare punct P_1, P_2 etc., şi tot din acest punct se trasează o ordonată proporţională cu unghiul solid. În acest mod, succesiunea bifazică pozitiv-negativ este construită. Graficul poate fi o diagramă a potenţialului, ca o funcţie de distanţă într-un moment determinat sau ca o funcţie de timp, cu electrodul de înregistrare fix. Acest potenţial difazic de volum-conductor este des observat în înregistrările făcute pe ţesut cardiac în timpul depolarizării, deoarece într-o celulă a cordului se scurge aproximativ o jumătate de secundă între depolarizare şi repolarizare.

Figura 44 *b* arată succesiunea de modificări potenţiale determinate de un impuls nervos. Apare o undă trifazică (+, —, +) din cauză că undele de depolarizare şi repolarizare sînt suficient de apropiate şi contribuie ambele în mod semnificativ la potenţial. La stînga lui P_1, frontul de undă domină şi potenţialul este pozitiv. În P_1 cele două unghiuri solide sînt egale şi opuse ca sens şi ε este zero; în P_2, ambele frontiere contribuie la un potenţial negativ, iar în P_3 unda de repolarizare care se îndepărtează domină şi potenţialul este din nou pozitiv. Undele trifazice sînt înregistrate din fibrele nervoase active în volum, dar ultima fază pozitivă este mult mai mică şi mai de durată decît prima, din cauză că repolarizarea este mai lentă decît depolarizarea (fig. 45 *b*).

Să analizăm situaţia în care un impuls îşi are originea la o distanţă oarecare de electrodul de înregistrare şi se deplasează îndepărtîndu-se de el. O astfel de situaţie este întîlnită cînd un electrod este introdus în vecinătatea corpului celulei: un impuls iniţiat în corpul celular de activitatea sinaptică se deplasează de-a lungul axonului, îndepărtîndu-se de corpul celulei. Cînd corpul celulei devine activ electrodul înregistrează o activitate negativă. ε rămîne negativ, dar se micşorează în mod gradat pe măsură ce unda de depolarizare descreşte. Repolarizarea din corpul celular modifică rapid potenţialul, ajungîndu-se la o valoare pozitivă mare, care descreşte atunci cînd repolarizarea descreşte.

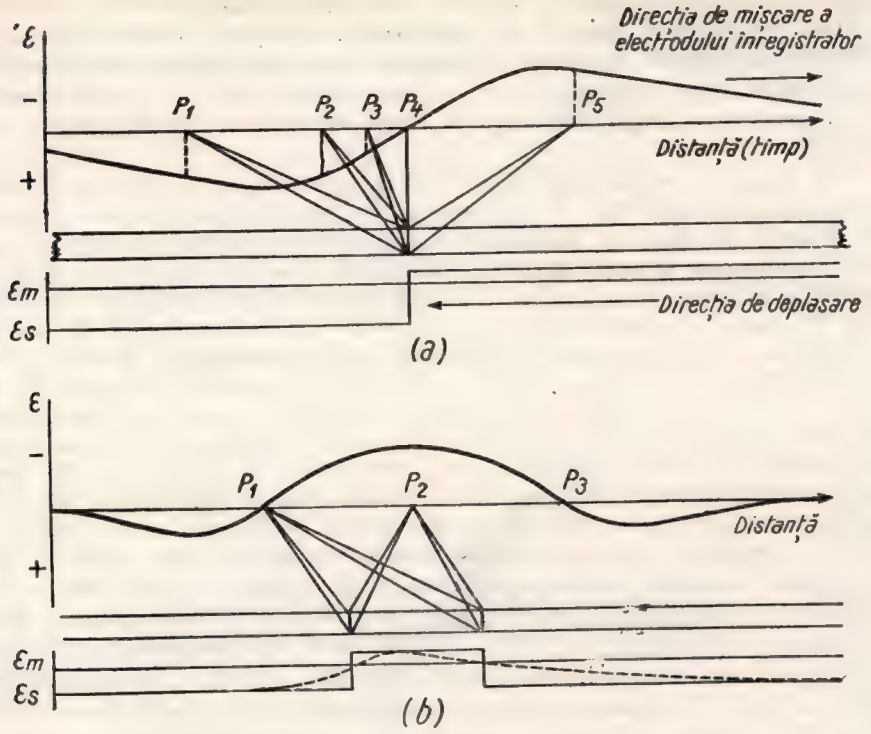


Fig. 44. — Potențialul generat de propagarea fronturilor de undă. a — potențialul difazic datorit unui front de undă, care se deplasează de la stînga la dreapta cu o viteză constantă. Succesiunea în timp a schimbărilor de potențial într-un punct fix este prezentată de-a lungul unei linii paralele cu fibra nervoasă. Succesiunea este construită presupunîndu-se că frontul de undă este staționar și că un electrod de înregistrare este deplasat de la stînga la dreapta de-a lungul unei linii paralele cu nervul. Cînd electrodul de înregistrare este în punctele P_1, P_2, P_3, el „vede" partea pozitivă a frontului de undă. Linia în P are o înălțime proporțională cu unghiul solid, cu vîrful în P_1 al frontului de undă și în acest fel proporțională cu tensiunea înregistrată în P_1. Cînd electrodul de înregistrare se deplasează spre dreapta, unghiul solid al frontului de undă crește lent la început, datorită apropierii mai strînse, și apoi descrește rapid atunci cînd electrodul „vede" frontul de undă din ce în ce mai pe muchie. În P_4, potențialul este zero și imediat după aceea se negativează. Diagrama reprezintă ε ca o funcție de distanță într-un timp fix și ca o funcție de timp într-un punct fix. *b* — potențialul trifazic datorit unui impuls idealizat. Unghiurile solide ale undelor de depolarizare și repolarizare trebuie să fie adunate pentru ca ε să fie obținut. Metoda de construcție este aceeași ca în *a*. P este punctul de potențial zero ; de notat că este situat la stînga frontului de undă. Potențialul trifazic (+, —, +) este tipic pentru un impuls nervos propagat. De remarcat că potențialul extern maxim este cu mult mai mic decît potențialul intern. Un electrod intern în P_2 ar „vedea" modificări pozitive de peste 4π ; în exterior, chiar pe suprafața fibrei, unghiul solid este de ordinul 4π /100.

Figura 45 *a* prezintă potențialul înregistrat pe nervul sciatic al broaștei într-o regiune apropiată de intrarea lui într-un volum conductor. Reprezentarea geometrică este aceeași cu cea descrisă pentru un corp celular și un axon. Succesiunea bifazică negativ-pozitiv decurge așa cum era de așteptat. Printr-un raționament similar se arată că un impuls care se apropie, dar nu atinge un electrod de înregistrare, determină o succesiune bifazică negativ-pozitiv de modificări potențiale (fig. 45 *c*). O situație

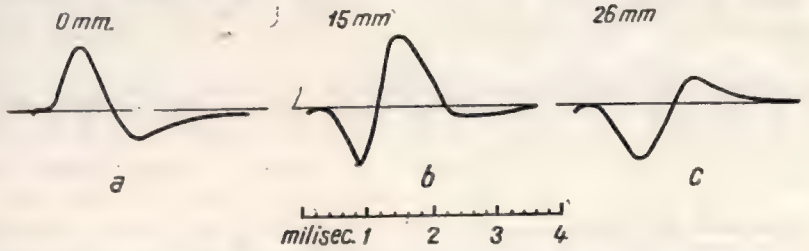


Fig. 45. — Potențialele de acțiune nervoasă într-un volum-conductor. Un nerv excizat este astfel dispus încît pătrunde într-un volum-conductor la x = 0 și iese din el la x = 26 mm. *Ordonata:* potențialul unui electrod apropiat în raport cu un electrod la distanță (sensul negativ este orientat în sus). *Abscisa:* timpul. *a* — potențialul determinat de o scădere nervoasă cînd electrodul de înregistrare se găsește la nivelul intrării nervului (x = 0), iar electrodul de la distanță se găsește la 3 mm de nerv (y = 3). *b* — potențial înregistrat în x = 15 mm. y = 3 mm. *c* — potențialul în x = 26 mm, y = 3 mm.

care determină înregistrări de acest fel găsim în zone în care fibra se termină înainte de a atinge electrodul de înregistrare sau, și mai obișnuit, în zone în care electrodul de înregistrare a pătruns, lezat și blocat fibrele active, astfel încît activitatea poate ajunge la electrod. Lorente de Nó [14] a cercetat pe larg potențialele unui trunchi nervos într-un volum-conductor.

Proprietățile căilor spinale

Activitatea în structurile spinale trebuie, în mod necesar, să fie înregistrată în volum, fiindcă de obicei este imposibil să se reducă mediul de conducție extracelular la proporții neglijabile. După cum am mai menționat, această împrejurare ridică unele probleme speciale. Prima se referă la identificarea structurilor care generează potențialele înregistrate din măduva spinării. Această problemă se pune din cauză că potențialele dintr-un volum-conductor pot fi înregistrate în puncte îndepărtate de locul de activitate. O metodă de localizare a activității constă în introducerea unui electrod în calea nervoasă suspectată. Leziunea astfel provocată blochează activitatea în fibrele conductoare, iar răspunsul înregistrat consistă atunci dintr-o deviație pozitivă monofazică tipică unei activități pe cale de apariție* (înregistrare „killed end"). Transformarea prin penetrație a unui răspuns trifazic (pozitiv-negativ-pozitiv) într-un răspuns monofazic pozitiv

* Răspunsul este bifazic: pozitiv-negativ, dar partea negativă este de obicei neglijabil de mică.

arată că electrodul a lezat fibrele active. Cînd succesiunea potențială rămîne trifazică, căile inactive au fost penetrate.

O problemă conexă este aceea a calculului timpilor de conducere din înregistrările în volum. În trunchiurile nervoase izolate, timpii de conducere sînt evaluați prin măsurarea intervalului de timp între șocul artefact și începutul potențialului de acțiune. În volum însă, potențialele pozitive sînt înregistrate înainte ca activitatea să ajungă la electrod. Sosirea undei de depolarizare conduse la nivelul electrodului de înregistrare este semnalată în mod aproximativ prin trecerea de la sensul negativ la pozitiv*.

O ultimă particularitate a înregistrării în volum constă în aceea că electrodul de înregistrare înregistrează un potențial numai cînd structurile

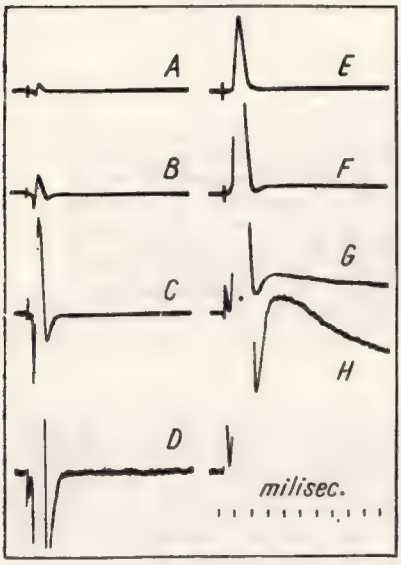


Fig. 46. — Răspunsurile nervului sciatic al broaștei, înregistrate în volum (stînga) și într-un mediu izolator (dreapta). Fiecare pereche de trasee (*A—E*, *B—F* etc.) este înregistrată în același orificiu de penetrație al electrodului, dar între fiecare pereche, considerată de sus în jos, orificiul de penetrație a fost mărit în mod progresiv aproximativ de 5 ori. Să se observe în răspunsurile înregistrate în volum amplitudinile relativ mici și absența oricărui semn de postpotențial negativ, care este văzut foarte clar în *G* și *H*. (Din Lloyd — *Biology of mental health and disease*, New York, Hoeber, 1952).

conductoare sînt inegal sau în mod opus polarizate. Cînd o celulă este complet polarizată sau complet depolarizată, nu se înregistrează nici un potențial, din cauză că fiecărui unghi solid i se opune un unghi solid egal și invers din punct de vedere electric. Se trage concluzia că modificări prelungite în polarizare, cu constante de declin care sînt mari în raport cu timpul de conducție, nu apar în înregistrările în volum. Postpotențialele au aceste caracteristici și nu sînt observate în înregistrările de volum (fig. 46).

Structura fibrelor căilor spinale. Substanța albă a măduvei spinării consistă mai ales din fibre care se întind longitudinal pe diferite distanțe. Sînt reprezentate toate dimensiunile de fibre mielinizate și nemielinizate. Pînă în prezent, studiile histologice și oscilografice au oferit doar informații răzlețe asupra structurii fibrelor și proprietăților de conducție ale căilor spinale, dar pot fi făcute mai multe generalizări importante.

* Se obține o măsură ceva mai bună într-un punct situat la jumătatea distanței dintre prima inversare de sens și negativitatea de vîrf. În cazul descărcărilor sincronice de impulsuri, cînd componenta negativă crește rapid, se produce o mică eroare dacă este utilizat punctul de inversare al sensurilor.

Fibrele propriospinale. Măduva spinării conține un număr mare de fibre care-și au originea și se termină în interiorul măduvei spinării. Aceste fibre sînt cunoscute sub mai multe nume, cele mai des întrebuințate fiind fibre „propriospinale", sau fibre spinale „intrinseci". Tower și colab. [17] au studiat fibrele propriospinale după ce toate celelalte fibre au fost îndepărtate (fibrele „extrinseci") prin secționarea măduvei deasupra și dedesubtul unei regiuni alese în mod special, și prin secțiunea tuturor rădăcinilor dorsale din această regiune. După ce se scurge o perioadă de timp suficient de mare ca fibrele extrinseci să degenereze, după o astfel de operație, rămîn numai fibre propriospinale. Pe baza examinării preparatelor histologice, după această operație mai rămîne încă un număr atît de mare de fibre în măduvă încît este dificil de apreciat pierderea de fibre. Fibrele propriospinale se găsesc pretutindeni de la un capăt la altul al substanței albe, deși ele nu sînt uniform distribuite. În coloanele dorsale, majoritatea fibrelor propriospinale sînt mici (aproximativ 1 μ), dar mai este dispersat și un număr oarecare de fibre mai mari. În contrast, coloana ventrolaterală conține fibre de toate dimensiunile, multe din ele fiind la fel de mari ca orice fibră găsită într-o măduvă spinală normală. Fibrele propriospinale mari sînt singurele care au fost studiate din punct de vedere oscilografic; se știe că ele conduc impulsuri cu viteze de pînă la 120 m/sec.

Fibrele extrinseci. Fibrele ascendente din măduva spinării își au originea în neuronii din măduvă, sau, în cazul coloanelor dorsale, în neuronii din ganglionii rădăcinilor dorsale. În coloanele dorsale, fibrele cele mai mari sînt ramuri ascendente ale fibrelor aferente din grupa I. După o descărcare de impulsuri aferente din grupa I, un electrod de suprafață plasat pe coloana dorsală homolaterală, la nivelul rădăcinilor dorsale activate, înregistrează o deviație trifazică mare, care are o latență compatibilă cu o viteză maximală de conducție de 110 pînă la 120 m/sec. (fig. 47). Cînd electrodul este deplasat rostral de-a lungul coloanei, apar două modificări în răspunsul înregistrat: 1) amplitudinea lui descrește și în cele din urmă atinge zero; 2) viteza de conducție descrește în mod progresiv.

De exemplu, o descărcare de impulsuri aferente din grupa I care ia naștere în nervul cvadriceps, se deplasează cu o viteză de conducție de 117 m/sec. în momentul intrării în L_5, dar viteza sa descrește pînă la 24 m/sec., atunci cînd ajunge în L_1 și nu poate fi trasată dincolo de segmentul D_{12}. Explicația este următoarea: fibrele conductoare se ramifică de-a lungul cursei lor ascendente, emițînd colaterale celulelor coloanei Clarke. Cu fiecare ramificare, fibra de origine devine mai mică și deci viteza de conducție descrește. În cele din urmă, întreaga activitate a fibrelor din grupa I este transmisă în coloana Clarke și în consecință în sus, prin calea spinocerebeloasă dorsală. Fibrele din grupul I sînt astfel ocupantele temporare ale coloanelor dorsale. Ocupanții permanenți ai acestor coloane cu conductanța cea mai rapidă (adică fibrele care rămîn în coloanele dorsale în tot cuprinsul lungimii măduvei) au viteze de conducție care de obicei nu depășesc 70 m/sec. Această cale conține de asemenea numeroase fibre mai mici (fig. 48).

Tractul spinocerebelos dorsal, care-şi are originea în celulele din coloana Clarke, ocupă substanţa albă dorso-laterală. Această cale se caracterizează printr-un număr însemnat de fibre mari (fig. 48), dintre care unele au viteze de conducţie de peste 120 m/sec. Intricate cu aceste fibre sînt altele care-şi au originea în grupuri de celule neidentificate ale substanţei cenuşii lombare. Acestea sînt destinate să treacă pe un drum care parcurge măduva cervicală, la oliva de partea opusă şi sînt denumite fibre spinoolivare. Ele conduc impulsurile cu o viteză de peste 60 m/sec.

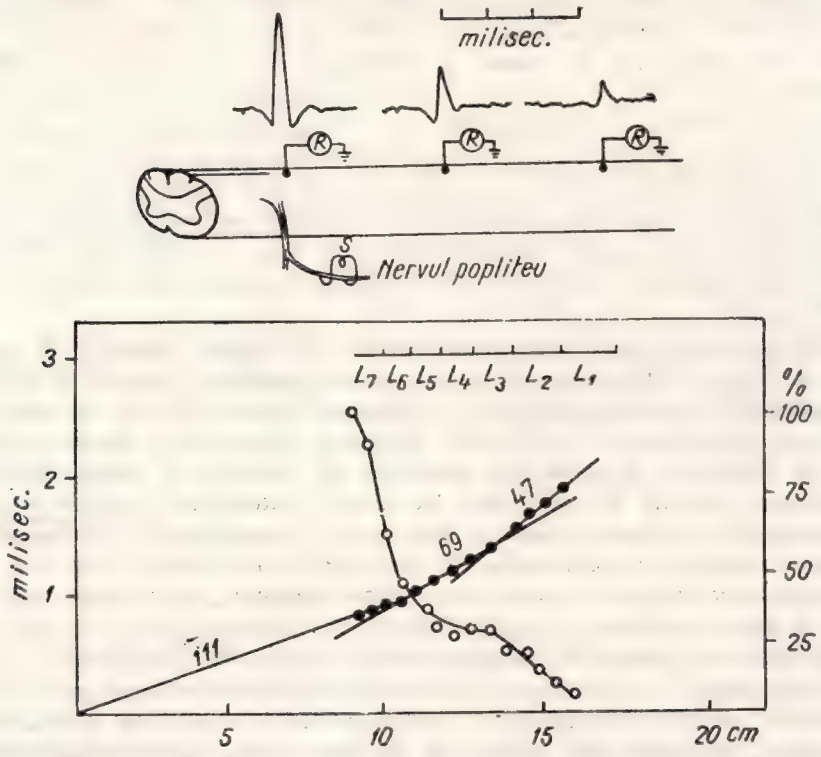


Fig. 47. — Conducţia în proiecţiile intramedulare ale fibrelor aferente din grupa I. Diagrama de sus: înregistrări de pe suprafaţa coloanei dorsale în urma unei descărcări de impulsuri aferente din grupa I cu originea în nervul sciatic. *Graficul* arată durata de conducţie (cercurile pline, ordonata la stînga) şi amplitudinea relativă (cercurile goale, ordonata la dreapta) a răspunsului ca o funcţie de distanţă de conducţie. Pantele liniilor duratei de conducţie (viteza de conducţie) sînt indicate prin numerele de deasupra liniilor. Scara grafică de mai sus determină poziţia segmentelor spinale. (După Lloyd şi McIntyre, *J. Neurophysiol.*, 1950, *13*: 39).

Fibrele care constituie calea spinotalamică din substanţa albă antero-laterală sînt mici (fig. 48) şi viteza lor de conducţie nu este cunoscută. Despre unele din fibrele mari (mai mari ca 5 μ) din substanţa albă antero-

laterală a segmentelor lombare se afirmă că formează calea spinocerebeloasă ventrală şi că au viteze de conducţie cuprinse între 30 şi 80 m/sec.

Căile descendente includ calea piramidală sau corticospinală, calea vestibulospinală şi calea reticulospinală. Cele două căi din urmă sînt de o mărime destul de uniformă şi conduc cu viteze comparabile cu cele ale

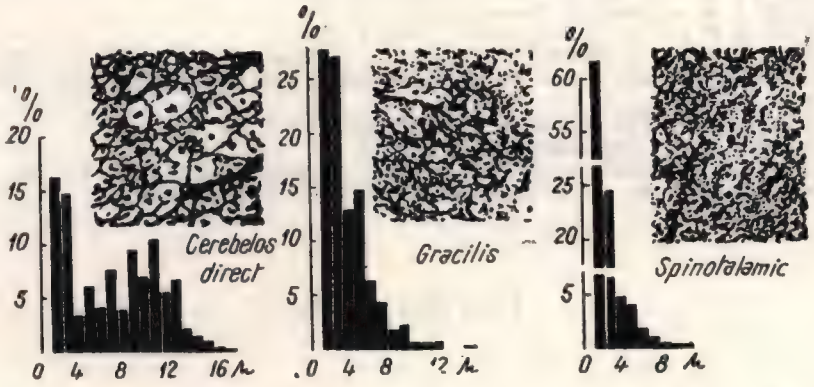


Fig. 48. — Diagramele distribuţiei fibrelor şi secţiuni tipice ale zonelor de substanţă albă conţinînd calea spinocerebeloasă, fasciculus gracilis şi calea spinotalamică. Zonele selecţionate conţin, în afară de căile menţionate, numeroase fibre propriospinale. De remarcat surprinzătoarea reprezentare de fibre cu diametru mare în calea spinocerebeloasă, în contrast cu fibrele mici care compun calea spinotolamică. *Fasciculus gracilis* are o poziţie intermediară în ceea ce priveşte componenţa fibrelor. (După Häggqvist. *Z. micr. anat. Forsch.*, 1936, *39* : 1).

fibrelor mari A. Calea piramidală conţine fibre care sînt de dimensiuni foarte variate ; s-a stabilit că cele mai mari deţin viteze de conducţie de aproximativ 65 m/sec. Studii recente arată că potenţialul de acţiune compus al porţiunii bulbare şi al porţiunii cervicale superioare a acestei căi conţine două sinuozităţi, una avînd o viteză de conducţie de 35—40 m/sec. şi cealaltă avînd o viteză de conducţie de 12—16 m/sec. Această descoperire este surprinzătoare, deoarece spectrul fibrelor căii nu este bimodal la nivel bulbar.

În ciuda absenţei unor observaţii sistematice, ca de exemplu în cazul fibrelor periferice, se poate spune, ca o concluzie generală, că fibrele nervoase din sistemul nervos central au aceleaşi proprietăţi de conducţie, ca şi fibrele nervoase periferice. Date izolate, asupra perioadei refractare, relaţiei diametru-viteză, relaţiei viteză-prag şi relaţiei viteză-vîrf a fibrelor, obţinute pînă în prezent, arată că proprietăţile fibrelor din sistemul nervos central nu se deosebesc mult de cele ale fibrelor periferice.

BIBLIOGRAFIE

1. BERRY C. M., GRUNDFEST H., HINSEY J. C. — *J. Neurophysiol.*, 1944, 7 : 103.
2. BISHOP P. O., JEREMY D. şi LANCE J. W. — *J. Neurophysiol.*, 1953, *16* : 537.
3. CARREA R. M. E., GRUNDFEST H. — *J. Neurophysiol.*, 1954, *17* : 203.

4. DI BIAGGIO F., GRUNDFEST H. — *J. Neurophysiol.*, 1955, *18* : 299.
5. ELFVIN L. G. — *J. Ultrastructure Res.*, 1958, *1* : 428.
6. GASSER H. S. — *Ohio J. Sci*, 1941, *41* : 145.
7. GASSER H. S. — *J. gen. Physiol.*, 1950, *33* : 651.
8. GASSER H. S. — *Exp. Cell. Res.*, 1958, Suppl., *5* : 3.
9. GASSER H. S. şi GRUNDFEST H. L. — *Amer. J. Physiol.*, 1939, *127* : 393.
10. HURSH J. B. — *Amer. J. Physiol.*, 1939, *127* : 131.
11. HURSH J. B. — *Amer. J. Physiol.*, 1939, *127* : 140.
12. LLOYD D. P. C. — *J. Neurophysiol.*, 1943, *6* : 293.
13. LLOYD D. P. C. şi MCINTYRE A. K — *J. Neurophysiol.*, 1950, *13* : 39.
14. LORENTE DE NÓ R. — *Stud. Rockefeller Inst. med. Res.*, 1947, *132* (2): 348.
15. RITCHIE J. M., STRAUB R. W. — *J. Physiol.*, 1957, *136* : 80.
16. STÄMPFLI R. — *Experientia*, 1954, *10* : 508.
17. TOWER S., BODIAN D., HOWE H. — *J. Neurophysiol.*, 1941, *4* : 388.
18. WOODBURY J. W. — *J cell. comp. Physiol.*, 1952, *39* : 323.

Capitolul al 4-lea

Muşchiul

J. Walter Woodbury şi Theodore C. Ruch

Modificările care însoţesc răspunsul muscular

Modificări structurale
Chimie
Ultrastructură
Contracţia sarcomerelor
Cuplajul excitaţie-contracţie
Activare
Modificări mecanice
Tipuri de contracţii
Secusa
Sumaţie şi contracţie tetanică
Corelaţia dintre lungime, tensiune şi contractură

Unitatea motorie şi gradarea activităţii musculare

Unitatea motorie
Tensiunea medie a unităţii motorii
Mecanismul de gradare şi ritmul de descărcare centrală
Legea „tot sau nimic"

Transmisia neuromusculară

Eliberarea de acetilcolină
Receptorii plăcii terminale
Acţiunea acetilcolinei la nivelul plăcii terminale
Analiza potenţialului plăcii terminale
Anticolinesterazele
Transmisia neuromusculară
Potenţialul de acţiune al fibrei musculare

Muşchiul cardiac şi muşchii netezi

Muşchiul sinciţial
Conducţia sinciţială
Muşchiul cardiac
Propagarea bidimensională şi tridimensională
Muşchiul neted visceral
Potenţialele de membrană şi contracţia
Muşchiul cardiac
Muşchiul visceral
Automatismul cardiac
Muşchiul neted cu unitate multiplă

Corelaţii clinice : boala unităţii motorii

Distrugerea corpului celular sau a axonului
Fibrilaţia şi fasciculaţia ; electromiografia
Excitabilitatea chimică şi electrică
Miastenia gravă
Miotonia
Bolile mecanismului contractil
Contractura

Funcţia muşchiului este contracţia. Muşchii scheletali sînt fixaţi de oase prin tendoane şi acţionează în vederea mişcării oaselor. Muşchiul cardiac şi muşchii netezi viscerali se găsesc în pereţii viscerelor cavitare şi acţionează prin presiunea exercitată asupra conţinutului visceral lichid. Contracţia muşchiului scheletal este în totalitate şi direct controlată de activitatea voluntară a sistemului nervos central. Contracţiile muşchiului cardiac şi ale muşchilor netezi, deşi reglate de activitatea nervoasă, sînt intrinsec ritmice; aceşti muşchi, în special cel cardiac, se contractă la intervale regulate, chiar cînd sînt denervaţi. Automatismul muşchiului cardiac şi al muşchilor netezi corespunde funcţiilor lor de menţinere a mediului intern al corpului, de pompare a sîngelui şi de asigurare a mişcărilor tractului digestiv. Contracţia musculară este exemplul cel mai sugestiv de „maşină vie".

Muşchiul scheletal reprezintă mijlocul prin care organismul reacţionează faţă de mediul ambiant extern. „Toată diversitatea infinită a manifestărilor externe ale activităţii cerebrale poate fi privită în ultimă instanţă ca un singur fenomen: acela al mişcării musculare" (Secenov, 1863). Legătura dintre creier şi muşchiul scheletal a fost subliniată şi de Sherrington, care a accentuat că orice cale trasată în creier duce direct sau indirect la muşchi. Efectuarea unei mişcări line, eficiente şi coordonate a corpului constituie semnul exterior al unei activităţi complexe şi ample în sistemul nervos central.

O mişcare a corpului cuprinde trei sau mai multe tipuri mai mult sau mai puţin distincte de activitate: 1) activitatea sistemului nervos central, reflexă şi voluntară; 2) fenomenele care intervin între impulsul care se declanşează într-un nerv motor şi începutul contracţiei; 3) procesul contractil în sine. Controlul reflex al mişcării este discutat în capitolul al 6-lea; capitolul de faţă se preocupă de restul tipurilor de activitate şi de funcţiile muşchiului cardiac şi ale muşchilor netezi. Succinta descriere de mai jos ne poate ajuta să înţelegem în mod just detaliile procesului.

Fenomenele care duc la contracţie. O serie de fenomene distincte intervin între iniţierea sinaptică a unui impuls într-un neuron spinal şi contracţia fibrei musculare pe care o inervează: 1) Impulsul este condus de-a lungul axonului neuronului motor la terminaţia sa de pe placa terminală musculară; 2) Impulsul declanşează eliberarea unui mediator chimic, acetilcolina, din terminaţiile axonului; 3) Provocînd o depolarizare a membranei fibrei musculare, acetilcolina iniţiază un impuls în aceasta; 4) Depolarizarea membranei musculare prin impulsul condus este urmată de o contracţie fazică scurtă a fibrei musculare — o *secusă*. Termenul de *transmisie neuromusculară* se referă la fenomenele care au loc între sosirea impulsului nervos la terminaţiile nervoase şi iniţierea unui impuls în muşchi; fenomenele care se produc între impulsul fibrei musculare şi contracţie sînt denumite *cuplaj excitaţie-contracţie*, pentru a le diferenţia de procesul de contracţie în sine.

Un axon motor inervează între 3 şi 150 de fibre musculare, numărul acestora depinzînd de funcţia muşchiului. Neuronul motor şi fibrele musculare pe care le inervează alcătuiesc o *unitate motorie*. Răspunsul contractil la un impuls într-un neuron motor este o contracţie-secusă în fibrele pe care le inervează. Astfel, unitatea cea mai mică de activitate musculară care se produce în mod normal este contracţia unei singure

unităţi motorii. Răspunsul secusă tipic al unei unităţi motorii este în contrast net cu contracţia lină a muşchiului în cursul mişcărilor normale. Această observaţie duce la următoarea întrebare: cum este realizată *gradaţia* lină a intensităţii contracţiei unui muşchi?

Modificările care însoţesc răspunsul muscular

Cînd un muşchi este stimulat indirect, de exemplu prin aplicarea unui şoc maximal pe nervul său motor, se produc o serie de modificări aproape instantanee. Muşchiul se scurtează sau încearcă să se scurteze; simultan sau aproape simultan apar o serie de modificări electrice, structurale, chimice şi termice. Fenn a denumit această transformare o *explozie*. Modificările care se produc atît de brusc sînt reversibile, iar „exploziile" se pot repeta la intervale foarte scurte, avînd ca rezultat cicluri de contracţie şi relaxare. Modificările chimice şi termice pe care le comportă procesul contractil şi problema generală a transformării energiei sînt tratate în lucrările de biochimie.

Modificări structurale. *Chimie.* Încă de la sfîrşitul secolului trecut proteina extrasă din muşchi şi denumită de Kuhn „miozină" (1868) a fost considerată ca fiind elementul de bază al structurii contractile. Interesul pentru miozină a fost reactualizat în 1939, cînd Engelhardt şi Liubimova [21] au comunicat că substanţa are, se pare, proprietăţi enzimatice, fiind capabilă să scindeze ATP, un nucleotid macroergic în strînsă legătură cu contracţia. Aceşti cercetători au demonstrat mai tîrziu că ATP provoacă o modificare a proprietăţilor mecanice ale fibrelor de miozină [22]. S-a arătat apoi de către şcoala lui Szet-Györgyi că „miozina" din muşchiul scheletal constă în realitate din cel puţin două proteine, actina şi miozina, într-un raport aproximativ de 1:3. Aceste proteine au o greutate moleculară de aproximativ 70 000, respectiv 800 000 şi constau din lanţuri moleculare lungi.

Sistemul complex a fost denumit „actomiozină", iar componentele sale principale sînt considerate în prezent ca „părţile mobile ale maşinii musculare". Diagrama de difracţie completă a razelor X de către muşchiul croitor de broască este compusă din două diagrame separate: a miozinei şi a actinei [3]. H. H. Weber [49] a răsucit actomiozina extrasă din muşchi în filamente şi a subliniat importanţa sa ca model de bandă A a sarcomerelor fibrilare. Cînd se adaugă ATP, aceste filamente se contractă şi cu ajutorul lor se pot ridica greutăţi.

Ultrastructură. Studiile efectuate asupra muşchiului cu ajutorul microscopului obişnuit, a microscopului polarizant şi a microscopului electronic şi cele bazate pe cercetarea difracţiei razelor X şi pe analiza dispersiei luminii au arătat un paralelism structural impresionant al unităţilor şi subunităţilor unei singure fibre. Fibrilele dintr-o fibră, miofilamentele dintr-o fibrilă şi moleculele lungi de proteină dintr-un filament sînt toate orientate longitudinal, aşa cum ilustrează diagrama din fig. 49. Miofilamentele, care pot atinge cifra de 10 milioane în totalitatea fibrilelor unei singure fibre, au un diametru de aproximativ 150 Å şi sînt unităţile contractile cele mai mici care pot fi observate direct. Ele au fost puse în evidenţă pentru prima oară la microscopul obişnuit de Kolliker în 1888 şi identitatea lor a fost confirmată în numeroase rînduri cu ajutorul microscopului electronic. Striurile transversale sînt tipice pentru

mușchiul scheletal și la microscop se pot distinge cu ușurință benzi sau discuri mai întunecoase și mai luminoase care alternează cu regularitate. Aceste benzi, banda A (anizotropă) și banda I (izotropă), arată pentru fiecare fibrilă periodicitatea structurilor cu indici mai mari sau mai mici de refracție. Un micrograf electronic (fig. 50) arată că banda I este divizată de o fîșie cu o densitate mai mare, linia Z, și că o bandă cu o densitate mai mică, banda H, se află în centrul benzii întunecoase A.

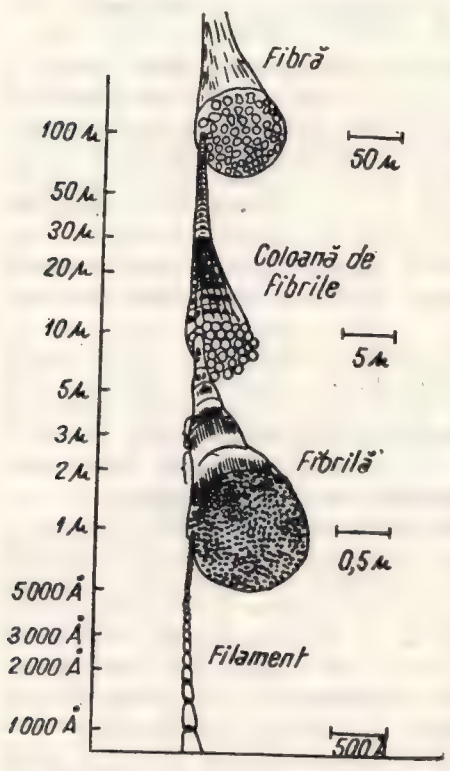


Fig. 49. — Diagrama extensiunii logaritmice a structurii fibrei mușchiului scheletal. (După Buchtahl și Kaiser, *Dan. Biol. Medd.*, 1951, *21* (7) : 1.

Un model eficient de structură a sarcomerelor musculare a fost recent propus în același timp de A. F. Huxley și Niedergerke [36] și de H. E. Huxley și Hanson [37]. Contrar părerii după care contracția s-ar produce prin îndoirea și răsucirea materialului contractil, modelul arată că filamentele de actină și miozină alunecă unele peste altele în cursul contracției. Modelul oferă informații detaliate asupra structurii și funcției mușchiului și caracteristicile principale sînt prezentate în fig. 51 *A*. Discuția care urmează se referă la acest model și el poate fi comparat cu micrografiile electronice din fig. 50.

1. Indicele de refracție ridicat și birefringența (anizotropia) benzilor A rezultă din prezența bastonașelor sau filamentelor de miozină cu axe paralele. Lungimea acestor bastonașe este constantă pînă în momentul cînd mușchiul se scurtează în așa măsură, încît capetele bastonașelor vin în contact cu linia Z, în care caz se produce probabil o îndoire.

2. O a doua serie de filamente (actina) se întinde de la linia Z prin banda I și se interpătrunde cu filamentele benzii A.

3. Terminarea filamentelor de actină marchează debutul benzii H.

4. Capetele corespunzătoare filamentelor de actină dintr-un sarcomer * întîlnesc o formațiune extensibilă fină, filamentul S.

5. Filamentele de actină și miozină alunecă unele peste altele cînd mușchiul își modifică lungimea, deci lungimea filamentelor rămîne aceeași, dar gradul lor de interpătrundere variază. Dacă un sarcomer se scurtează în așa măsură încît filamentele I de la capetele sale opuse se întîlnesc, se produce o îndoire în apropierea punctelor de contact.

* Un sarcomer este în mod obișnuit definit ca fiind regiunea dintre două benzi Z adiacente. În modelul nou, linia Z se află în centrul sarcomerului funcțional.

6. În secțiune transversală orice filament de miozină este înconjurat de 6 filamente de actină. Ansamblul dispoziției hexagonale poate fi văzut în fig. 50.

Contracția sarcomerelor[36, 37]. Această descriere amănunțită a structurii sarcomerului este în concordanță cu datele microfiziologice,

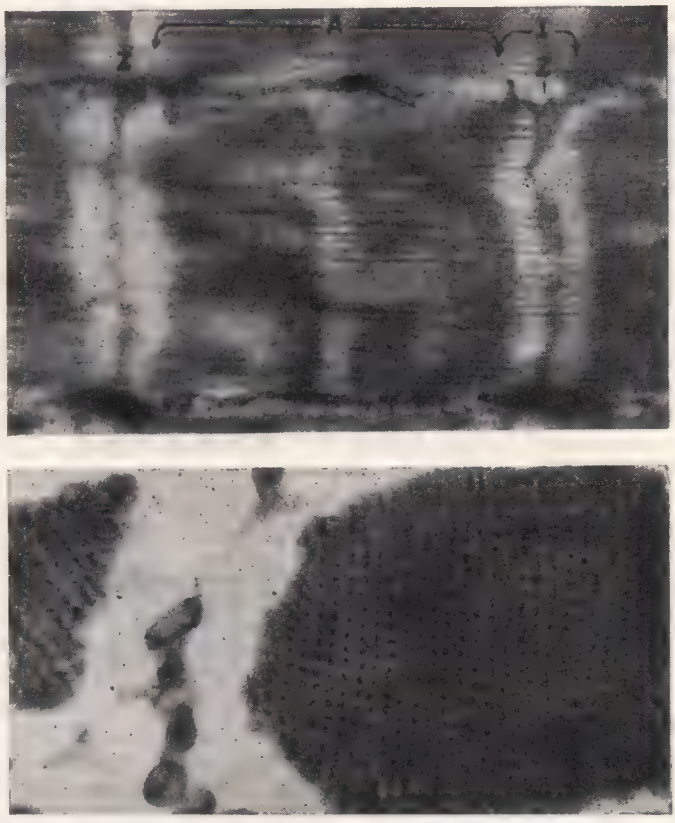


Fig. 50. — Fotomicrografii electronice ale mușchiului scheletal fixat în pentoxid de osmiu și inclus în material plastic. Sus: secțiune longitudinală reprezentînd un sarcomer; banda H constituie o fîșie mai luminoasă în centrul unei benzi A. Mărire de 65 000 de ori. *Jos:* secțiune transversală prin două miofibrile. Mărire de 100 000 de ori. (Prin amabilitatea dr. Keith R. Porter).

ca și cu structura cunoscută. Dovada fiziologică cea mai directă și cea mai concludentă o constituie lungimea constantă a benzii A în cursul întinderii și scurtării pasive și în cursul contracțiilor, cu condiția ca lungimea sarcomerului să depășească aproximativ 1,8 μ. Părerea privind constanța lățimii benzii A a fost în unanimitate acceptată în secolul trecut. A. F. Huxley a emis o ipoteză referitoare la contracție, după care scurtarea activă sau dezvoltarea tensiunii este determinată de generarea unor forțe de translație relative, care se exercită între filamentul de actină și cel

de miozină într-o serie de puncte din regiunea de suprapunere. Se presupune că punţile dintre cele două filamente se formează spontan, iar energia pentru desfacerea legăturii este furnizată ulterior, după ce fibrele au alunecat unele peste altele şi cînd punţile pot întîrzia mişcarea de alunecare suplimentară.

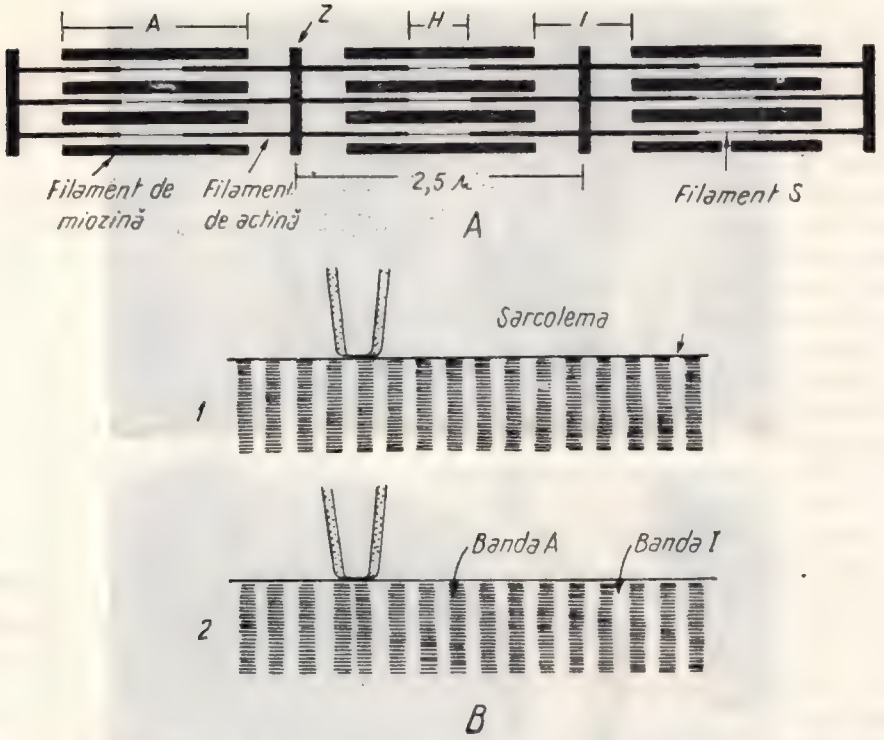


Fig. 51 A — diagrama dispoziţiei probabile a filamentelor în miofibrile. Lungimea sarcomerelor corespunde lungimii lor în corp în cazul cînd sînt întinse. Distanţele transversale sînt exagerate longitudinal pentru a arăta filamentele individuale. Filamentele de actină şi miozină alunecă unele peste altele în regiunea de suprapunere, cînd lungimea muşchiului este modificată. Filamentele S sînt unicele componente ale fibrilelor care sînt întinse în cursul lungirii. *B* — efectele depolarizării membranei locale asupra contracţiei unei singure fibre musculare de broască. Desenul este făcut după microfotografii în lumină polarizată. Se poate vedea marginea fibrei cu membrana sa, o porţiune din substanţa contractilă şi microelectrodul de aplicare a curentului. Regiunile întunecoase reprezintă benzile A, regiunile luminoase — benzile I. Dacă vîrful electrodului este negativ faţă de un electrod la distanţă, curentul se scurge în interior prin membrană pe o zonă largă, dar în exterior se scurge numai acolo unde electrodul vine în contact cu membrana. *1* — înainte de aplicarea curentului stimulator; *2* — după aplicarea unui curent stimulator suficient pentru depolarizarea membranei (circa 30 mV). De notat că banda I imediat dedesubtul electrodului a dispărut. (Din A. F. Huxley, *Progr. Biophys.*, 1959, 7: 257).

Cuplajul excitaţie-contracţie. Fenomenele care intervin între propagarea unui potenţial de acţiune şi începutul procesului de contracţie nu au fost bine definite. S-a stabilit că mijlocul de activare directă sau indi-

rectă a contracției îl constituie depolarizarea membranei de suprafață, mai degrabă decît curenții din membrană sau sarcoplasmici longitudinali. A. V. Hill [29] a arătat că contracția începe prea curînd după potențialul de acțiune, care trebuie inițiat de o substanță ce difuzează în interior după eliberarea ei datorită depolarizării membranei. Totuși, dacă o substanță de activare este eliberată de o structură transversală, această obiecție nu este în mod necesar valabilă.

Numeroase dovezi, dintre care o mare parte obținute încă din secolul trecut, arată că linia Z este continuă între miofibrile și este fixată și de membrană. Aceste observații și altele ulterioare sugerează că liniile Z din fibrilele individuale constituie o parte a unei membrane Z mari, care străbate transversal fibrele *. Posibilitatea interesantă ca membrana Z să fie structura inclusă în cuplajul depolarizării membranei cu contracție este sprijinită în prezent de unele dovezi fiziologice. A. F. Huxley și Taylor [35] au aplicat vîrful unui microelectrod de 2 μ pe suprafața unei fibre musculare izolate și au trecut un curent prin electrod pentru a depolariza zona de membrană care se află dedesubt. Dacă vîrful electrodului a fost aplicat pe membrană la nivelul liniei Z, o depolarizare moderată (20—40 mV) a produs o contracție locală în jumătatea sarcomerelor care limitează linia Z (fig. 51 *B*). Pe de altă parte, o depolarizare de cîteva ori mari mare nu a produs o contracție dacă electrodul era situat la jumătatea distanței dintre două linii Z. Depolarizarea membranei la nivelul liniei Z a dat loc la contracții care s-au extins pe o distanță moderată în interiorul membranei. Această distanță a fost considerabil mai mare decît distanța față de banda adiacentă I, unde nu s-a produs nici o contracție.

Este deci aproape sigur că membrana Z este inclusă în cuplajul excitație-contracție, dar mecanismul este necunoscut. A. F. Huxley [35] sugerează că cuplajul poate fi electric. Dacă membrana Z comunică cu mediul extern printr-o structură cavitară ai cărei pereți sînt membrane cu proprietăți (inclusiv rezistență electrică ridicată) similare acelora ale membranei de suprafață, depolarizarea membranei de suprafață va determina și depolarizarea membranei Z. În continuare, se poate presupune că depolarizarea membranei Z eliberează o substanță care activează mecanismul contractil, prin modificarea moleculelor de actină adiacente și că activitatea contractilă dispare cînd activatorul s-a epuizat în cursul procesului. Această ipoteză devine mai interesantă prin aceea că, capacitatea membranei Z ar fi inclusă în orice măsurătoare experimentală a capacității membranei de suprafață; acest fapt poate explica constatarea că, capacitatea pe unitatea de suprafață este de aproximativ 10 ori mai mare în mușchi decît în nervul nemielinizat.

Activare. Perioada latentă dintre depolarizarea membranei și începutul răspunsului mecanic este scurtă (1 milisec. la mamifere), dar în decursul ei se produc un număr surprinzător de fenomene. După cum am arătat mai sus, anumite modificări ale mecanismului contractil preced răspunsul mecanic declanșat prin tragerea tendonului. Aceste modificări sînt denumite cu termenul general de *activare*. Gasser a recunoscut în

---

* Dacă membrana Z este o structură continuă, ea trebuie să aibă o rezistență electrică scăzută sau să fie perforată, deoarece rezistivitatea internă a sarcoplasmei este aproape de 3 ori mai mare decît aceea a lichidului interstițial. Această valoare este aproximativ aceea la care ne putem aștepta, ținînd seama de mobilitatea redusă a anionilor interni și de spațiul ocupat de substanța contractilă.

1924 că activarea modifică starea mecanică a fibrelor, dar nu produce contracţia. De fapt, în timpul activării are loc o varietate de modificări mecanice, termice şi optice.

Modificări mecanice. Tipuri de contracţie*. Contracţia are ca rezultat scurtarea şi / sau dezvoltarea unei tensiuni. Capacitatea de a exercita o tensiune între punctele sale de inserţie reprezintă proprietatea fundamentală a muşchiului**. Această tensiune este utilizată mecanic în mai multe moduri. Muşchii care se contractă se pot scurta producînd mişcare. Deoarece o greutate este transportată prin spaţiu în cursul acestei mişcări, indiferent dacă este vorba de mers, alergare sau ridicare, lucrul mecanic este efectuat de muşchi. Acest tip de contracţie — scurtare sub o sarcină constantă — a fost numit *izotonie* (tensiune egală) termen pe care Fick l-a introdus în secolul trecut. El a folosit termenul de *izometrie* (lungime egală) pentru contracţiile în care întregul sistem nu se scurtează. Astfel de contracţii produc tensiune mai degrabă decît scurtare şi travaliu. Tensiunea sau forţa dezvoltată în muşchii care se contractă şi care nu se scurtează este utilizată pentru a se opune altor forţe (ca gravitatea), la ţinerea unui obiect şi la menţinerea poziţiei corpului. În acest tip de contracţie nu se efectuează nici un lucru mecanic extern; tensiunea dezvoltată este de obicei utilizată pentru a preveni deplasarea. Dacă forţa care se opune sau sarcina este mai mare decît tensiunea maximă a contracţiei izometrice, muşchiul este întins sau alungit în timp ce el se contractă activ.

O astfel de alungire are loc, de exemplu, cînd muşchii extensori ai şoldului opresc viteza membrului inferior cînd acesta se apropie de limita superioară a mişcării de balans în timpul mersului sau alergării. Astfel, activitatea fizică este exercitată asupra muşchiului de antagonistul lui prin întindere. Muşchiul extensor nu poate utiliza această energie şi ea se degajă sub formă de căldură. După oprirea vitezei de înaintare, muşchiul întins se scurtează pe măsură ce membrul inferior este accelerat în sens opus. Avem astfel un exemplu atît de lungire, cît şi de scurtare într-un muşchi care se contractă, aşa cum ilustrează schema din fig. 52. Acest tip de contracţie se produce în mod normal la muşchii care acţionează ca perechi antagoniste. Trebuie notat că în aceste trei tipuri de activitate musculară — contracţie izotonică, izometrică şi alungire — muşchii pot sau să efectueze un lucru mecanic extern pozitiv, sau să nu presteze nici un lucru mecanic sau să efectueze un lucru me-

---

* Termenul de „contracţie" nu este folosit de fiziologi în sensul popular de „scurtare". În limbajul fiziologic, „contracţie" se referă la o serie de fenomene interne care au ca manifestare externă fie o scurtare, fie o tensiune.

** Forţa exercitată de un muşchi asupra inserţiei sale este deosebit de mare. În cazul unui ritm moderat de mers, tricepsul sural exercită o tensiune egală cu aproape de 4 ori greutatea persoanei respective, iar în timpul alergării, muşchiul gastrocnemian poate exercita o tensiune ce depăşeşte aproximativ de 6 ori greutatea alergătorului. După calculul estimativ al lui Fick, muşchiul fesier uman poate exercita o forţă de 1450 pfunzi. Dacă toţi muşchii noştri, conţinînd o totalitate apreciată ca fiind de $2{,}7 \times 10^8$ fibre individuale, ar exercita tensiunea lor asociată în acelaşi sens, s-ar dezvolta o forţă de minimum 25 de tone.

canic negativ. Aceste considerații pot fi rezumate în clasificarea propusă de Fenn [26] și prezentată în tabelul 3.

Tabelul 3

Clasificarea contracției musculare

Tip de contracție	*Funcție*	*Forță externă care se opune mușchiului*	*Lucru mecanic extern*	*Ritmul de furnizare a energiei*
Scurtare (izotonic)	Accelerație	Mai mică	Pozitiv	Crește
Izometric (lungime constantă)	Fixare	Egală	Nici un fel	
Lungire	Încetinire	Mai mare	Negativ	Descrește

Secusa. Răspunsul contractil scurt al mușchiului scheletal la o singură salvă de impulsuri maximale în neuronii motori care-l inervează este denumit *secusă.* Înregistrarea grafică a răspunsurilor musculare prin oricare din numeroasele metode disponibile permite analiza aspectelor

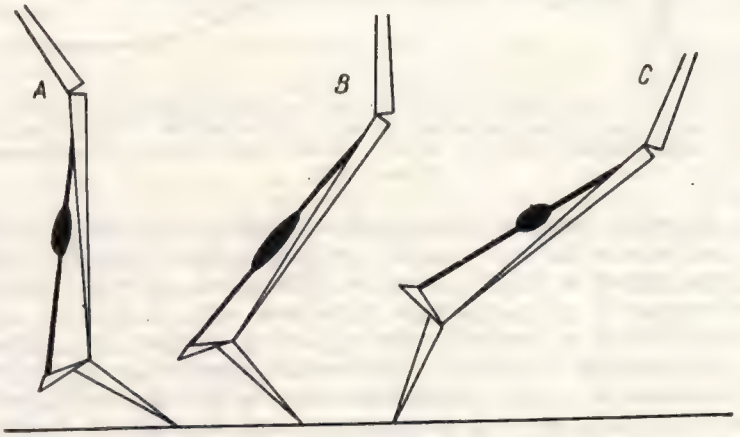


Fig. 52. — Modificări de lungime ale unui fascicul muscular al gambei care se contractă în timpul alergării. Tensiunea dezvoltată în timpul contracției care a început în poziția A nu este suficientă pentru a controla mișcarea înainte a corpului, obligînd astfel fasciculul muscular care se contractă să se întindă pînă ce atinge lungimea prezentată în poziția B. După această fază a ciclului de alergare, mușchiul este capabil să se scurteze, împingînd gamba în poziția C. (Realizat și prezentat de dr. H. Elftman).

mecanice ale contracției. În *înregistrarea izotonică,* inserția osoasă a mușchiului este fixă și tendonul este atașat la o pîrghie care se mișcă liber (pentru a regla tensiunea) și care trasează o înregistrare a lungimii mușchiului pe o hîrtie ce se mișcă pe un tambur. Acest traseu arată desfășurarea în timp a scurtării mușchiului. Pentru înregistrarea izometrică,

inserţia osoasă a muşchiului este fixată pe o masă solidă cu cleme sau cu un burghiu trecut prin os. Celălalt capăt al muşchiului este ataşat la un dispozitiv fixat pentru măsurarea tensiunii, care este numai în măsură neglijabilă deplasat de contracţia muşchiului şi care emite un semnal proporţional cu tensiunea pe care muşchiul o exercită asupra sa. Semnalul emis de acest dispozitiv este amplificat electric şi înregistrat pe un film mobil, astfel încît se poate urmări evoluţia în timp a tensiunii. Răspunsul mecanic din fig. 53 reprezintă o astfel de înregistrare şi arată secusa muşchiului tibial anterior al pisicii, declanşată de un singur stimul maximal aplicat pe nervul său motor. Intervalul dintre începutul răspunsului electric şi vîrful tensiunii înregistrate este *timpul de contracţie.*

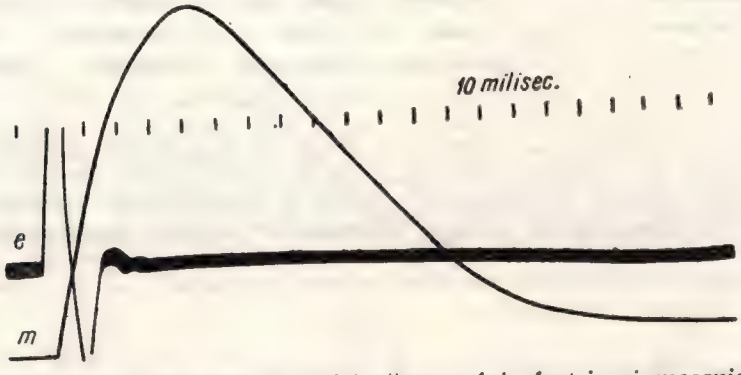


Fig. 53. — Diagrama evoluţiei răspunsului electric şi mecanic la un singur stimul maximal în muşchiul scheletal. (După Creed şi colab., *Reflex activity of the spinal cord,* Oxford, Clarendon Press, 1932).

Prin definiţie, întregul sistem (adică muşchii, tendonul şi pîrghia izometrică) nu se scurtează în timpul contracţiei izometrice. Dar după cum am mai spus, există o scurtare *internă,* chiar dacă nu există una externă. Activarea provocată prin aplicarea stimulului are ca rezultat nu numai o dezvoltare bruscă a tensiunii interne, dar şi crearea unei capacităţi de scurtare. În condiţii izometrice, elementele contractile se scurtează şi trag de tendon şi de o serie de componente elastice din fibră, transmiţînd astfel tensiunea la pîrghia de înregistrare sau, în corp, la pîrghia reprezentată de os. Curba secusei, înregistrată izotonic şi izometric, este manifestarea externă a mecanismului contractil activat. Dacă elementele elastice pasive din fibră şi tendoane nu sînt extensibile, manifestările externe de activare sînt mult mai abrupte.

Secusa ca răspuns la un singur stimul este la fel de tipică pentru o fibră musculară izolată ca şi pentru întregul muşchi. După cum reiese din fig. 53, potenţialul de acţiune ia sfîrşit înainte de începerea contracţiei. În concordanţă cu ipoteza despre mecanismele contractile, arătată mai sus, această întîrziere este considerată a fi timpul necesar pentru difuziunea substanţei de activare de la liniile Z şi pentru producerea reacţiilor acesteia cu substanţa contractilă. Deoarece se presupune că numai o cantitate limitată de activator este eliberată şi că toată această cantitate este consumată în reacţiile de activare, relaxarea muşchiului ar însemna dispariţia substanţei.

Forma curbei contracție-secusă, cînd este înregistrată în aceleași condiții, este similară pentru toți mușchii striați, dar timpul de contracție și durata totală a secusei variază foarte mult la diferitele tipuri de mușchi și la diferitele animale. Există mușchi „rapizi" și mușchi „lenți". Mușchiul de mamifer care se contractă cel mai rapid este mușchiul drept intern al ochiului, care are un timp de contracție de 7,5 milisec. Mușchii piciorului de pisică se încadrează în ambele categorii. Flexorii fiziologici (de exemplu, mușchiul tibial anterior) și mușchii extensori superficiali care se întind între două articulații (de exemplu, mușchiul gastrocnemian) tind să fie mușchi rapizi, avînd timpul de contracție de 25—40 milisec. În mod obișnuit, un mușchi extensor profund care acționează la o singură articulație (de exemplu, mușchiul solear) este un mușchi lent, cu un timp de contracție de 94—120 milisec. La pisică, mușchii lenți sînt roșii (datorită concentrației mai mari de mioglobină), iar mușchii rapizi sînt palizi sau „albi" ; totuși, este mai recomandabil să vorbim despre mușchi „lenți" și „rapizi", deoarece nu toate fibrele mușchiului solear sînt roșii, dar toate sînt lente. Mai mult decît atît, la mulți mușchi de vertebrate, fibrele roșii și palide sînt complet amestecate. La pisică, mușchii rapizi sînt cei care asigură mișcarea fazică rapidă, în timp ce mușchii lenți asigură postura. Astfel, în ce privește tensiunea maximă pe care o poate produce fiecare mușchi, reflexul de întindere miotatic (capitolul al 6-lea) este mai mare în cazul mușchiului solear decît al mușchiului gastrocnemian.

Durata secusei poate fi modificată prin influențarea directă a mușchiului printr-o boală, ca de exemplu în mixedem. Viteza redusă, atît a contracției, cît și a relaxării în răspunsurile-secusă izolate ale gleznei (reflexul achilean), se datorește la acești bolnavi unei anomalii a mecanismului contractil.

Sumație și contracție tetanică. Cînd un singur stimul maximal este aplicat pe un nerv motor, sau direct pe un mușchi, toate fibrele mușchiului sînt activate și se dezvoltă o contracție maximală. Chiar dacă stimulul electric aplicat pe nervul motor este intensificat pînă la o intensitate supramaximală, răspunsul nu va fi mai mare decît cel înregistrat la un stimul maximal. Dacă însă doi stimuli maximali sînt aplicați succesiv, însă suficient de rapid pentru ca cel de al doilea stimul să ajungă pe mușchi înainte ca ciclul contracției să fi luat sfîrșit, răspunsul va fi mai accentuat decît cel declanșat de un singur stimul maximal. Acest lucru este valabil atît pentru o singură fibră, cît și pentru mușchiul întreg. Gradul de creștere a tensiunii izometrice sau scurtarea totală depind de intervalul dintre cei doi stimuli (fig. 54). Intervalul de stimulare trebuie însă să fie mai mare decît perioada refractară a mușchiului pentru ca să se obțină două răspunsuri propagate. După cum reiese din fig. 53, răspunsul mecanic durează mult mai mult decît cel electric. Dar, în contrast cu răspunsul condus, reprezentat de potențialul de acțiune, excitarea actomiozinei sau a substanței contractile se poate produce chiar dacă persistă un efect mecanic al unui stimul anterior. Există astfel o fuziune mecanică sau o sumație a contracțiilor. Gradul de fuziune este mai mare cînd intervalul de stimulare este mai mic, iar tensiunea unei astfel de contracții sumate poate fi de peste două ori mai mare decît tensiunea unei singure secuse. Gradul de sumație descrește pe măsură ce intervalul dintre stimuli se apropie de durata unui singur răspuns-secusă.

Dacă o serie de stimuli sînt aplicați într-un ritm rapid, al treilea sumează cu primii doi și fiecare impuls următor reprezintă o creștere

progresiv mai mică de tensiune, pînă cînd impulsurile ulterioare nu mai măresc de loc tensiunea şi folosesc doar la menţinerea contracţiei. Răspunsul este denumit *contracţie tetanică**. Tensiunea dezvoltată în con-

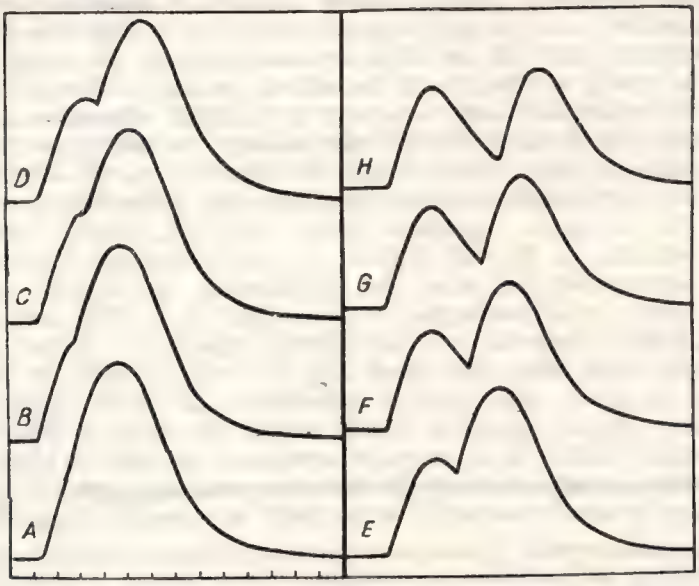


Fig. 54. — Sumaţia contracţiei musculare obţinută printr-un stimul dublu. Înregistrările izometrice la nivelul capului median al muşchiului gastrocnemian corespund la doi stimuli în succesiune. Intervalele în milisec. între stimuli în diferitele înregistrări sînt: A, 24; B, 32; C, 40; D, 48; E, 57; F, 69; G, 77; H, 88. Timpul este înregistrat sub înregistrarea A în intervale de 20 milisec. (După Cooper şi Eccles, *J. Physiol.*, 1930, *69*: 377).

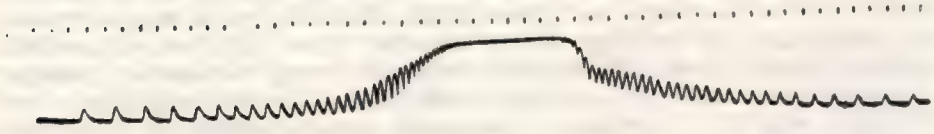


Fig. 55. — Tensiunea izometrică a unei singure fibre musculare în cursul unei frecvenţe de stimulare continuu crescîndă şi descrescîndă (2—50/sec.). Intervalele de timp la capătul înregistrării, 0,2 sec. (Din Buchthal, *Dan. Biol. Medd.*, 1942, *17* (2): 1).

tracţia tetanică este de obicei de 4 ori mai mare decît aceea a unei singure secuse. Cînd ritmul de repetare a stimulilor este prea lent pentru a provoca o fuziune mecanică completă, se obţine un răspuns ondulator denumit contracţie tetanică incompletă. Pe măsură ce ritmul de stimu-

* Termenul fiziologic de „contracţie tetanică" a fost utilizat pentru denumirea a două tulburări neuromusculare: 1) tetania provocată de hipocalcemie şi 2) tetanosul produs de toxina unui bacil. Contracţiile tetanice ale muşchilor apar în ambele boli.

lare crește, răspunsurile la stimulii individuali devin mai puțin distincte, iar fuziunea mecanică crește progresiv pînă la producerea unei contracții tetanice complete (fig. 55). În mod similar, tensiunea produsă crește progresiv pe măsură ce fuziunea se accentuează. Orice creștere suplimentară a frecvenței de stimulare dincolo de acest nivel critic nu mărește tensiunea decît în mică măsură.

Acest ritm este, după cum era de așteptat, mai crescut pentru mușchii rapizi cu timpii de contracție relativ scurți și mai redus pentru mușchii mai lenți, care au timpi de contracție mai lungi. Un ritm de 350 de stimuli, de exemplu, pe secundă este necesar pentru a produce o contracție tetanică completă a mușchiului drept intern al ochiului, în

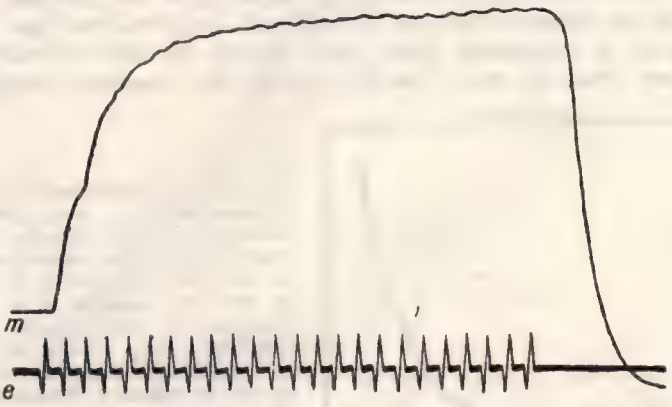


Fig. 56. — Înregistrări electrice (e) și mecanice (m) ale unei contracții tetanice aproape complete a extensorului lung al degetelor. Ritmul de stimulare — 67 șocuri/sec. De notat că potențialele de vîrf sînt distincte, deși contracțiile sînt aproape perfect fuzionate. (Din Creed și colab., *Reflex activity of the spinal cord*, Oxford, Clarendon Press, 1932).

timp ce un ritm de 30 de stimuli/sec. este adecvat pentru mușchiul solear lent (adică pentru mușchiul cel mai „lent"). Aproximativ 100 de stimuli/sec. sînt necesari pentru o contracție tetanică completă la un mușchi „rapid" al membrelor. În contrast cu fuziunea mecanică a răspunsurilor la stimuli repetați, potențialele de vîrf care însoțesc astfel de contracții rămîn totdeauna distincte și discontinue (fig. 56). Această constatare scoate în evidență diferența fundamentală dintre membrană și mecanismul contractil.

Corelația dintre lungime, tensiune și scurtare. Mușchiul scheletal, mușchiul cardiac, mușchii netezi prezintă o extensibilitate elastică. Mușchiul scheletal nestimulat sau în repaus se află în mod normal sub o tensiune ușoară, căci el se scurtează întrucîtva (cu 20% sau peste) după secționarea tendoanelor sale. Lungimea mușchiului relaxat nefixat, la care tensiunea de repaus este zero, reprezintă *lungimea de echilibru.* Lungimea mușchiului la care se dezvoltă tensiunea de contracție maximală este *lungimea de repaus.* Această lungime a fost considerată ca fiind apropiată de valoarea extensiei maximale posibile, în condiții naturale în corp, deși Ralston și colab. [43] sînt de părere că la om lun-

gimea de repaus este mai mică decît aceasta. Cînd un mușchi scheletal nestimulat este întins, tensiunea elastică pasivă crește, ca o funcție exponențială a lungimii pînă la 200% din lungimea de echilibru, după cum se arată în fig. 57. (Lungimea de repaus în această figură este de circa 125; lungimea de 100 reprezintă lungimea de echilibru). În general, această relație lungime-tensiune se aplică și mușchiului cardiac. Extensiunile pînă la 150% din lungimea de echilibru sînt perfect reversibile; mușchiul revine la lungimea de echilibru cînd se relaxează. Mușchiul scheletal se rupe în momentul cînd atinge de circa 3 ori lungimea sa de echilibru.

Deoarece mușchii acționează la lungimi diferite și variabile, este esențial de știut cum este influențată capacitatea de contracție de astfel de modificări în lungime. Se știe de mult că forța maximă care se dezvoltă la un mușchi în contracție cînd toate fibrele lui sînt stimulate cu frecvențe optime este în mod specific legată de lungimea inițială în mo-

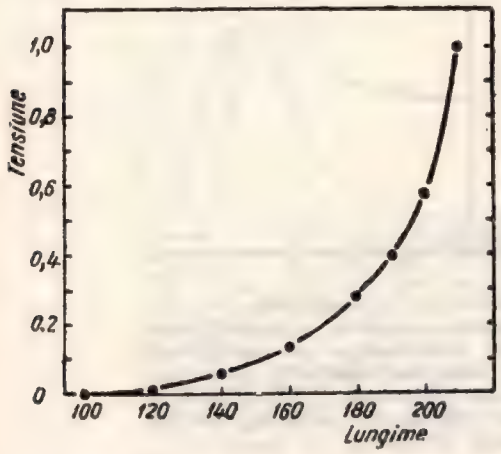


Fig. 57. — Diagramă statică de lungime-tensiune a unei fibre scheletale izolate, în repaus. Curba medie a unui mare număr de experiențe efectuate cu lungime crescîndă și descrescîndă la 0°C. Pe abscisă este reprezentată lungimea, în procente din lungimea de echilibru, care este egală cu 100. Pe ordonată este reprezentată tensiunea, în unități relative. Tensiunea 1,0 corespunde în foarte mare măsură tensiunii maximale dezvoltate în cursul unei contracții izometrice tetanice. (Din Buchthal și Kaiser, *Dan. Biol. Med.*, 1951, *21* (7): 1).

mentul stimulării. Tensiunea de contracție crește mai mult sau mai puțin liniar cu creșterea lungimii inițiale, pînă la atingerea unui maxim. Dacă lungimea inițială este mai mare decît acest maxim, se dezvoltă o tensiune de contracție mai mică. Lungimea inițială optimă corespunde în linii mari lungimii „naturale" sau lungimii de repaus a mușchiului în corp.

Această relație lungime-tensiune a unui mușchi care se contractă a fost demonstrată de multe ori pentru întregul mușchi precum și pentru fibre izolate de mușchi de broască și mamifere. Aceasta este o proprietate mecanică fundamentală a mușchiului care se contractă și reflectă natura reală a contractilității. Chiar și în contracțiile-secusă ale unui mușchi întreg sau ale fibrelor izolate, reacțiile mecanice cele mai intense se produc cînd țesutul este inițial ușor sau moderat întins. În mod similar, tensiunea contractilă dezvoltată în mușchiul cardiac depinde de volumul ventricular. Fig. 58 arată relația dintre tensiunea dezvoltată în cursul unui efort voluntar maximal și lungimea mușchiului triceps la om. Curba tensiunii voluntare, nete sau active, se obține determinînd întîi tensiunea pasivă produsă prin întinderea fibrelor musculare și a țesutului conjunctiv

pînă la o lungime dată şi scăzînd apoi valoarea obţinută din tensiunea totală exercitată de muşchiul care se contractă la aceeaşi lungime.

În muşchii complet izolaţi, în special în fibrele izolate, tensiunile pot fi înregistrate pentru lungimi mai mari decît cele posibile în corp. Tensiunea netă care se dezvoltă prin contracţie se micşorează progresiv

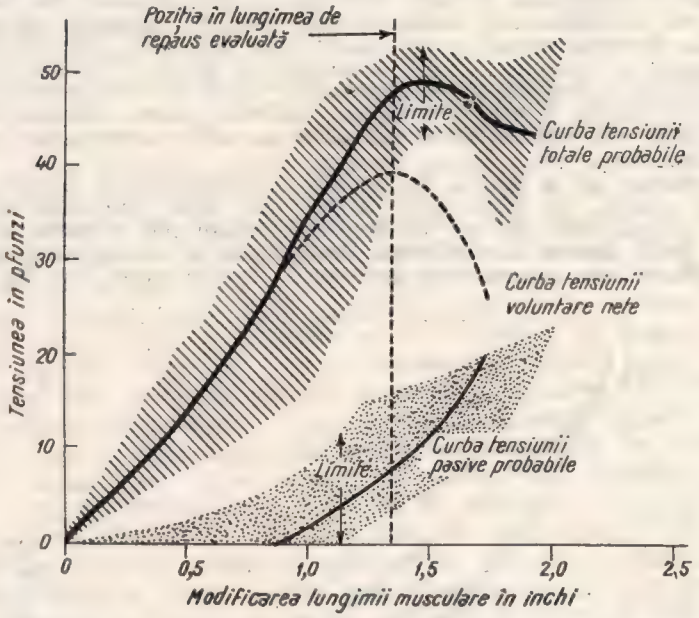


Fig. 58. — Relaţia izometrică lungime-tensiune pentru muşchiul triceps la om. (După University of California, *Fundamental studies of human locomotion and other information relating to design of artificial limbs*, vol. 2, 1947).

1 pfund = 453,592 g.
1 inch = 2,539 cm (N. trad.)

în cazul elongaţiilor peste lungimea de repaus, pînă cînd tensiunea finală netă corespunde cu zero, cînd muşchiul este elongat de circa două ori faţă de lungimea sa de repaus. Tensiunea totală înregistrată în cazul unor astfel de elongaţii este identică cu tensiunea pasivă pură. Scăderea tensiunii *tetanice* dacă un muşchi este elongat peste lungimea sa de repaus se explică uşor prin ipoteza contracţiei musculare: numărul de zone pentru legături transversale producătoare de tensiune între filamentele de actină şi miozină este redus. Scăderea tensiunii *active* este mai greu de explicat prin această ipoteză.

Tensiunea totală pe care un muşchi o poate exercita în condiţii optime este în funcţie de numărul total de fibre. Această tensiune, dacă este exprimată în kg/cm² de secţiune transversală fiziologică*, reprezintă forţa musculară absolută. La om, această forţă este de 4 kg/cm². Pentru a efectua un lucru mecanic extern, muşchiul trebuie să se scurteze; astfel, lucrul mecanic reali-

* O secţiune într-un plan în unghiuri drepte faţă de axele fibrei musculare. La muşchii penaţi, fasciculele converg în unghi unul spre celălalt, iar secţiunea transversală fiziologică este considerabil mai mare decît cea anatomică.

zabil depinde atît de lungimea fibrei, cît şi de secţiunea sa transversală. La om, această lungime variază de la 5 mm pentru fasciculele cele mai mici ale muşchiului multifid pînă la peste 400 mm pentru muşchiul croitor. Cînd este izolat şi stimulat, un muşchi neîncărcat cu o sarcină nu se scurtează în mod normal mai mult decît cu 50% din lungimea sa de repaus. Limitările anatomice ale articulaţiilor şi rezistenţa muşchilor antagonişti împiedică scurtarea suplimentară a muşchiului în corp. Muşchii cu fibre paralele din corpul uman se pot scurta în timpul contracţiei cu circa 60% din lungimile lor de extensie maximă. La muşchii penaţi aceste valori sînt mai mici. Muşchii intercostali externi trebuie să exercite o forţă considerabilă, deoarece secţiunea lor transversală fiziologică evaluată este aproximativ egală cu secţiunea transversală combinată a marelui fesier şi fesierului mijlociu. Lucrul mecanic total realizabil este însă mai mic, deoarece scurtarea muşchilor intercostali externi este mai limitată.

Atît ritmul, cît şi gradul de scurtare a muşchiului în cursul contracţiei, depind de sarcină. În cazul unei sarcini mai mari, muşchiul se scurtează mai puţin şi mai lent. Se ştie că obiectele uşoare pot fi ridicate mai rapid decît cele grele. Relaţia dintre viteza de scurtare şi sarcină la muşchiul pectoral al omului este reprezentată prin curba sarcină-viteză din fig. 59. Viteza

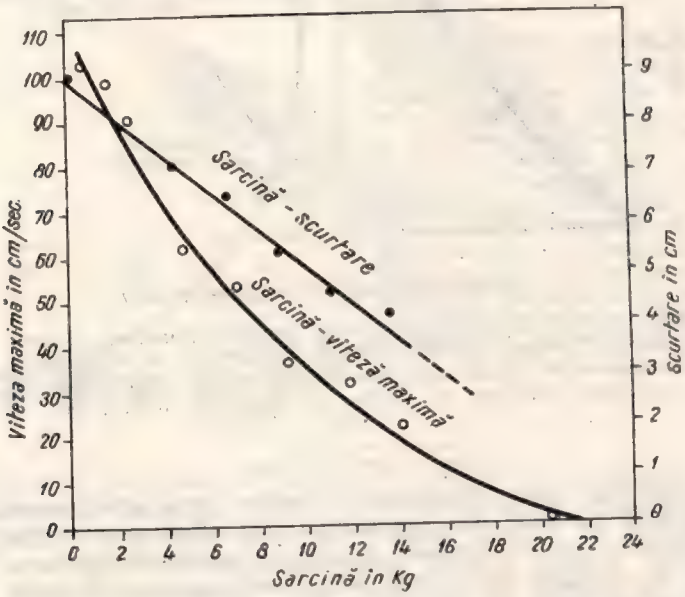


Fig. 59. — Relaţia sarcină-viteză maximă (muşchi întins iniţial cu o sarcină de 0,32 kg pînă la o lungime care depăşeşte puţin lungimea de repaus) şi relaţia sarcină-scurtare pentru marele pectoral drept la om. (După datele lui Ralston şi colab.).

este maximă, cînd sarcina este zero; în cazul unei sarcini pe care muşchiul nu o poate ridica, viteza devine zero şi se dezvoltă tensiunea izometrică maximă. În corp, viteza muşchiului este de asemenea limitată de inserţia mecanică a părţilor care se mişcă. Deoarece cantitatea absolută de scurtare depinde de lungimea muşchiului, viteza intrinsecă a muşchiului se obţine împărţind viteza sa maximă la lungimea sa. Viteza intrinsecă, după cum am arătat în partea referitoare la secusă, variază în mare măsură la diferiţii muşchi ai aceluiaşi animal, precum şi de la un animal la altul.

Pentru analiza mai amănunţită a relaţiei dintre forţele mecanice, eficienţa dezvoltată, forţa totală utilizată şi viteza de scurtare, se pot consulta

lucrările lui A. V. Hill [30, 31]. Pentru o analiză a dinamicii mişcării, utilizarea efectivă a forţelor de contracţie musculară şi corelaţia dintre dispoziţia geometrică a pîrghiilor osoase şi dinamica contracţiei musculare, vezi lucrările lui Elftman [19, 20] şi studiile Universităţii din California [74].

Unitatea motorie şi gradarea activităţii musculare

Unitatea motorie. Unitatea funcţională a sistemului motor nu o constituie nici muşchiul întreg, nici fibra musculară individuală, ci *unitatea motorie.* Imediat înainte şi imediat după pătrunderea sa în muşchi, axonul fiecărei celule din cornul ventral (neuronul motor) se ramifică de mai multe ori, inervînd astfel o serie de fibre musculare. De aceea, *unitatea motorie constă dintr-un singur neuron motor, din axonul său şi din grupul de fibre musculare inervate de acest unic axon.* Nu fibra musculară izolată reprezintă baza unitară minimă sau cantitativă a activităţii musculare normale, ci mai degrabă numărul total de fibre musculare inervate de un singur axon al unui singur neuron motor. Răspunsurile musculare scheletale normale sînt gradate cantitativ în termeni de unităţi motorii, în concordanţă cu cuvintele lui Sherrington: „un muşchi cu nervul lui motor trebuie considerat ca un ansamblu de unităţi motorii".

Dimensiunea medie a unităţii motorii — numărul de fibre musculare dintr-o unitate motorie — rezultă din coeficientul de inervaţie. Acest coeficient poate fi determinat prin împărţirea numărului de fibre ale unui muşchi la numărul de axoni motori din nervul care deserveşte muşchiul respectiv. Muşchii extrinseci ai ochiului, de exemplu, conţin între 3 şi 6 fibre pe unitatea motorie, spre deosebire de coeficienţii de inervaţie găsiţi de Clark în unii muşchi ai membrelor de pisică, şi anume 1:120—1:165. Fără îndoială, unele unităţi motorii la om sînt mult mai mari, în special acelea din muşchii mari ca deltoidul şi bicepsul. Coeficienţii de inervaţie mai mici permit o fineţe mai mare a gradării mişcării.

Tensiunea medie a unităţii motorii. S-a stabilit că tensiunea medie a unităţii motorii individuale se obţine prin împărţirea tensiunii distribuite în întregul muşchi sub stimulare maximală la numărul de fibre motorii din nerv. Pornind de la aceasta, Eccles şi Sherrington [18] au evaluat tensiunea totală dezvoltată de muşchii importanţi în cursul secuselor motorii şi al contracţiilor tetanice, după ce ganglionii rădăcinii dorsale au fost îndepărtaţi şi după ce fibrele aferente din nervii muşchiului au fost lăsate să degenereze. După aceea au fost numărate fibrele nervoase care trec prin muşchiul testat şi s-a calculat tensiunea medie a unităţii motorii. Rezultatele sînt prezentate în tabelul 4. S-a stabilit ulterior că multe din fibrele nervoase care pot fi numărate în preparatele menţionate sînt fibre intrafuzale eferente γ ale fusului muscular. Aceste fibre, care constituie circa 30% din fibrele motorii, nu contribuie la dezvoltarea tensiunii de contracţie musculară. Valorile lui Eccles şi Sherrington pentru tensiunea unităţii motorii trebuie deci crescute cu 30%. Pe de altă parte, după cum arată Hunt şi Kuffler [34], o singură fibră musculară poate fi inervată şi de mai multe fibre nervoase; în acest caz valoarea medie a tensiunii unei unităţi trebuie să fie şi mai mare.

Mecanismul de gradare şi ritmul de descărcare centrală. Deoarece unităţile motorii sînt cele mai mici unităţi funcţionale ale muşchiului, mişcarea *naturală* cea mai redusă posibilă este secusa unei singure unităţi motorii. Dacă este necesară o forţă mai mare, se produc trei feno-

mene într-o secvență de suprapunere: 1) sînt activate mai multe unități motorii *(recruitment)*; 2) unitățile motorii active se descarcă mai frecvent, dar nu suficient de rapid pentru ca să se producă o sumație musculară (deci răspunsul este subtetanic) și 3) paralel cu creșterea în continuare a frecvenței, unitatea motorie produce secuse sumate sub forma unei contracții tetanice. În stadiile 2 și 3, cu cît este mai rapidă frecvența, cu atît crește și tensiunea, deși din motive întrucîtva diferite în cele două stadii.

Tabelul 4

Tensiunea de contracție în mușchii reprezentativi și în unitățile motorii individuale medii *

Mușchiul	*Tensiunea de contracție totală în g*		*Nr. de unități motorii*	*Unitate motorie medie Tensiunea în g*	
	Secusă	*Contracție tetanică*		*Secusă*	*Contracție tetanică*
Gastrocnemian medial	2 500	9 080	393	6,4	23,1
Solear	580	2 230	233	2,48	9,57
Semitendinos	1 020	3 310	549	1,8	6,02
Extensorul lung al degetelor	710	2 010	247	2,8	8,1
Crural	690	2 600	256	2,7	10,2

* După Eccles și Sherrington, *Proc. roy. Soc.*, 1930, B 106, 326.

Pentru a înțelege aceste relații este necesar să cunoaștem ritmul în care se descarcă neuronii motori. Acest ritm a fost studiat de Adrian și Bronk [2], care au înregistrat activitatea unităților motorii izolate cu ajutorul unor electrozi-ace concentrici introduși în mușchi. În cursul contracției voluntare, descărcarea diferiților neuroni motori variază între 5 și 50 impulsuri/sec., pe măsură ce contracția crește, transformîndu-se dintr-o contracție ușoară într-un efort maximal. În contracția posturală reflexă, Denny-Brown a constatat un ritm de descărcare de 5—25 impulsuri/sec. Este clar că în cazul unor frecvențe mai reduse nu are loc un grad semnificativ de sumație musculară; fiecare unitate produce o serie de secuse. Totuși tensiunea este gradată în funcție de frecvență. O condiție necesară pentru producerea acestei gradații este aceea ca unitățile să se contracte asincron, ceea ce de altfel se și întîmplă, deoarece ele sînt recrutate la perioade diferite și sînt activate cu frecvențe diferite. Nu numai că o succesiune asincronă de impulsuri în numeroși neuroni motori va avea ca rezultat o contracție lină a întregului mușchi, dar această contracție va varia în funcție de frecvența medie a secuselor în unitățile individuale. Secusa trebuie considerată ca un cvantum de contracție. În cazul unor frecvențe mai mari de descărcare a neuronilor motori, numărul de unități aflate în secusă crește și forțele lor individuale se asociază pentru a trage tendonul.

Pentru gradele mai puternice de tensiune musculară, al treilea mecanism intră în acțiune pe măsură ce frecvențele de descărcare ale neuronilor motori devin tetanizante. După cum am arătat mai sus, cînd secusele fuzionează pentru a forma o contracție tetanică, tensiunea produsă este proporțională cu frecvența de stimulare pînă la frecvența de

fuziune. Frecvențele mai mari dau o tensiune adițională mică. Fuziunea mușchilor rapizi se produce la circa 40—50 stimuli/sec., fapt care concordă cu ritmul de descărcare al neuronilor motori în cursul activității voluntare.

Legea „totul sau nimic". Această relație dintre stimul și contracție, descoperită de fiziologul american Bowditch în 1871, a avut o importanță teoretică imensă. Formularea originală a lui Bowditch, transpusă în termeni științifici moderni de Bayliss, este următoarea: „Un șoc de inducție (electric) poate produce sau nu o contracție, în funcție de intensitatea sa; iar dacă dă naștere unei contracții, atunci el dă naștere contracției maxime care poate fi provocată de orice intensitate de stimul în condiția mușchiului din acel moment". S-a mai arătat că un sistem de conducție care este supus unei astfel de legi trebuie să fie de tipul în care fiecare segment al conductorului furnizează energia necesară pentru conducție, mai degrabă decît de tipul pasiv sau de tipul descrescînd folosit pentru a conduce electricitatea de-a lungul unei sîrme. Comportarea „totul sau nimic" este asociată cu o serie de proprietăți, care se datoresc naturii membranelor excitabile: 1) absența răspunsurilor gradate la stimuli gradați; 2) existența unui prag; 3) perioada refractară; 4) absența sumației; 5) propagarea răspunsului.

În aplicarea legii „totul sau nimic" este necesar să se specifice exact structura care are acest comportament. Deoarece mușchiul cardiac este sincițial din punct de vedere funcțional, legea se aplică pentru inimă ca un tot. Un mușchi scheletal în întregime sau un trunchi nervos întreg însă nu este subordonat evident, legii „totul sau nimic". Mușchiul, de exemplu, își gradează contracția în raport cu intensitatea stimulului pînă la punctul la care toate unitățile sînt excitate. Prin aplicarea unor stimuli gradați pe un mușchi și prin observarea răspunsurilor cîtorva fibre musculare, se constată că contracția are loc în etape, fiecare etapă reprezentînd contracția unei fibre. Prin urmare se vede că fibra musculară este supusă legii „totul sau nimic", însă mușchiul nu. S-au făcut demonstrări comparabile pentru trunchiurile nervoase, mușchii netezi și organele senzoriale.

Este însă absolut corect să considerăm că *fibra musculară* urmează legea „totul sau nimic"? Apariția unei contracții tetanice dovedește că procesul contractil este capabil de sumație, ceea ce nu constituie o proprietate a răspunsurilor „totul sau nimic". Trebuie să reamintim că, într-o contracție tetanică, indiferent de rapiditatea sa, potențialele de acțiune nu se sumează niciodată. Deci, membrana este aceea care, descărcîndu-se conform legii „totul sau nimic", conferă fibrei musculare un comportament „totul sau nimic".

În capitolele următoare se arată că un proces care se desfășoară în axoni și în sinapse este gradat în funcție de stimul, nu prezintă perioada refractară și nu este condus activ. Procese similare apar în membrana unei fibre musculare. Cu ajutorul unor electrozi speciali se poate produce depolarizarea parțială a membranei și astfel se poate obține o dovadă directă a capacității mecanismului contractil de a-și grada răspunsul. Gelfan [28] a excitat fibrele musculare cu electrozi minusculi (așa-numiți electrozi-„pori") și a notat contracțiile care au fost: 1) gradate, 2) localizate și 3) neînsoțite de un răspuns electric propagat. Sichel și Prosser [45] nu s-au limitat la membrană, ci au excitat o fibră musculară în întregime

cu un electrod masiv. Contracţiile care au rezultat au fost gradate şi nu au fost urmate de o perioadă refractară.

Pentru a rezuma, vom cita cuvintele lui Lloyd :

„Ca un rezultat al diferitelor investigaţii, apare astăzi ca un fapt stabilit că procesul contractil al muşchiului nu este un mecanism subordonat legii „totul sau nimic" ; el este capabil de o gradare deplină a răspunsurilor şi nu prezintă o perioadă refractară. Mecanismul de conducţie, pe de altă parte, care în mod normal transmite excitaţia la mecanismul contractil este un mecanism supus legii „totul sau nimic", la fel ca mecanismul de conducţie în nerv. În desfăşurarea normală a fenomenelor se impune deci, ca o consecinţă necesară, ca procesul contractil să urmeze legea „totul sau nimic" deoarece stimulul transmis la el prin mecanismul de conducţie este în mod necesar un stimul constant".

În sfîrşit, trebuie reţinut că definiţia dată de Bowditch comportamentului „totul sau nimic" arată în concluzie că răspunsul fibrei musculare reprezintă „tot" ceea ce celula este capabilă să realizeze în momentul respectiv. Este aproape de prisos să mai menţionăm că o serie de factori — temperatura, pH, substanţele chimice şi altele — influenţează răspunsul fibrei musculare. Legea „totul sau nimic" poate fi formulată în modul următor: „Dintre toţi factorii care influenţează amploarea răspunsului, intensitatea stimulului nu are nici o influenţă, cu condiţia să fie deasupra pragului".

Transmisia neuromusculară

Modul în care un impuls nervos generează un impuls în membrana unei fibre musculare reprezintă o problemă nemaiîntîlnită în propagarea impulsurilor în orice altă structură. Această problemă îşi are originea în modificarea rapidă a aspectului geometric la nivelul sinapsei neuromusculare. Dacă curentul circuitului local al impulsului nervos stimulează direct membrana fibrei musculare, atunci nervul trebuie să furnizeze un curent mare pentru a depolariza membrana musculară pînă la limită. Aceasta reiese din fig. 60, care ne arată principalele caracteristici structurale ale sinapsei neuromusculare (placa terminală a muşchiului). Diametrul unui axon denudat în apropierea terminaţiei sale este sub 10 μ ; diametrul fibrei musculare este de circa 100 μ. Dacă ar exista o conexiune cu rezistenţă joasă între axoplasmă şi sarcoplasmă, activitatea la nivelul terminaţiilor nervoase ar provoca un curent local de la membrana musculară inactivă. Zona membranei musculare care trebuie depolarizată este însă de cel puţin 100 ori mai mare decît zona terminaţiei nervoase. Este puţin probabil ca nervul să poată furniza curentul necesar. O astfel de consideraţie, precum şi structura foarte specializată a terminaţiilor nervoase şi a membranei plăcii terminale, sugerează că transmisia neuromusculară este realizată pe alte căi decît aceea a fluxului circuitului, şi anume prin procedee chimice.

Există foarte multe dovezi că transmisia neuromusculară este mediată de o substanţă chimică, acetilcolina (ACh), o sare cuaternară de amoniu metilată. Succesiunea fenomenelor este următoarea : 1) Depolarizarea terminaţiei denudate în decursul activităţii provoacă punerea în libertate a unei cantităţi mici de ACh. 2) ACh difuzează prin zona mică dintre terminaţia nervoasă şi placa terminală şi intră în reacţie cu un *receptor* din placa terminală. 3) Complexul ACh-receptor are o acţiune

de creştere a permeabilităţii membranei plăcii terminale faţă de toţi ionii şi este rapid distrus de enzima acetilcolinesterază (AChE), care se găseşte în concentraţii mari în regiunile plăcii terminale a membranei. 4) Potenţialul de membrană al plăcii terminale se modifică tinzînd spre zero, indiferent de potenţialul original. 5) Dacă acţiunea de transmisie este suficient de intensă şi dacă membrana muşchiului este excitabilă, membrana plăcii terminale este depolarizată pînă la limită şi un impuls este propagat de la zona plăcii terminale în ambele sensuri.

Eliberarea de acetilcolină [10, 23, 25]. Cînd impulsul ajunge la terminaţiile nervoase, se pune în libertate o cantitate mică de ACh (aproximativ 10^{-17} M.). Din studiile potenţialelor electrice la nivelul plăcii terminale s-a tras concluzia că ACh este eliberată de un mare număr de zone mici (minimum 200) sub forma unor pachete mici care conţin un număr constant de molecule ACh (între 1 000 şi 10 000). Această realitate

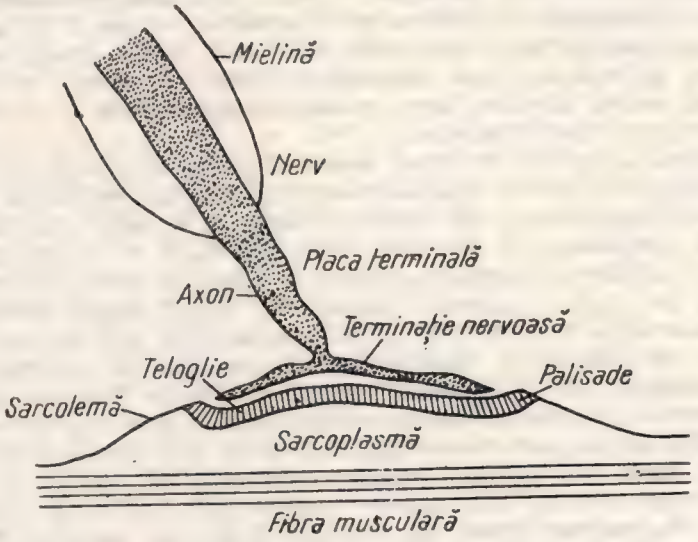


Fig. 60. — Diagrama regiunii plăcii terminale, adaptată după Couteaux. (Din Acheson, *Fed. Proc.*, 1948, 7 : 477).

fiziologică este în concordanţă cu constatarea biochimică referitoare la faptul că ACh se găseşte într-o formă legată, precum şi cu datele obţinute la microscopul electronic, care arată că terminaţiile nervoase conţin un mare număr de vezicule cu un diametru de cîteva sute de Å. În absenţa unei activităţi propagate în nerv, pachetele individuale de ACh sînt puse în libertate spontan, la intervale întîmplătoare. Nu toate zonele eliberează un pachet de ACh în cursul unui impuls. Numărul de zone care pun în libertate ACh în cursul activităţii creşte direct proporţional cu concentraţia calciului şi invers proporţional cu concentraţia magneziului din lichidul înconjurător. Totuşi, cantitatea de ACh din fiecare pachet rămîne constantă în cadrul unor limite largi ale concentraţiilor de calciu, care modifică cantitatea totală de ACh eliberată, de la o valoare apropiată de zero pînă la normal, ceea ce arată că calciul are un rol direct în secreţia de pachete ACh.

Receptorii plăcii terminale [11, 23, 41]. Plăcile terminale din mușchi conțin două tipuri de receptori colinergici. Unul din tipuri, receptorul propriu-zis, se combină cu ACh pentru a forma complexul care duce la depolarizarea plăcii terminale. Celălalt „receptor" este enzima AChE; aceasta inactivează ACh prin accelerarea hidrolizei sale în colină și acetat, care sînt inactive. Este foarte posibil ca acești doi receptori să fie părți ale aceleiași molecule proteinice, dar efectele medicamentoase diferite nu lasă îndoieli în privința faptului că este vorba de două zone cu proprietăți diferite. Este probabil că complexul inițial receptor-ACh este inactiv, dar că el se modifică rapid într-o formă depolarizantă activă. În același timp ACh este distrusă de AChE. Concentrația de AChE în regiunea plăcii terminale este suficient de mare pentru ca să producă distrugerea ACh în cîteva milisec., în concordanță cu durata calculată a acțiunii de transmisie în placa terminală. Se presupune că ambele complexe ACh-receptor sînt în echilibru cu ACh. De aceea, întrucît ACh este hidrolizată de AChE, o cantitate mai mare de ACh va fi disociată de receptor și, la rîndul ei, va fi hidrolizată de AChE. În acest mod, ACh poate exercita acțiunea de transmisie în prezența unor concentrații înalte de AChE, dar numai pe o perioadă scurtă de timp, atît cît este necesar pentru a preveni descărcarea repetată a fibrei musculare.

Nachmansohn [41, 42] a făcut studii biochimice detaliate cu privire la proprietățile AChE și colinacetilazei (enzima cu rol direct în sinteza ACh) și la alte aspecte ale metabolismului ACh, care sînt discutate în textele de specialitate. El a stabilit existența AChE în țesuturile cele mai excitabile, inclusiv în membrana axonului gigant de sepie. Din aceste constatări și din studiile efectelor inhibitorilor AChE asupra activității electrice a țesuturilor excitabile, el a tras concluzia că ACh are un rol direct și esențial în propagarea impulsurilor. Această ipoteză constituie obiectul unei controverse, dar sînt puține îndoieli în privința faptului că ACh este importantă în funcționarea țesuturilor excitabile în general și că este agentul transmițător în sinapsele neuromusculare și în alte sinapse (vezi capitolul al 9-lea). Multe din dovezile inițiale referitoare la funcția de mediator a ACh provin indirect din studiile concentrațiilor AChE în zonele plăcii terminale din mușchi. Ritmul de hidroliză a ACh s-a dovedit a fi suficient de rapid pentru a fi în concordanță cu fenomenele mioneurale cunoscute, totuși metodele chimice disponibile, deși cantitative, nu pot urmări fenomene care se desfășoară atît de rapid ca acelea care participă la conducerea neuromusculară. De aceea trebuie să recurgem la metode electrice.

Acțiunea acetilcolinei la nivelul plăcii terminale [24]. În analiza lor clasică a transmisiei neuro-musculare, Fatt și Katz au ajuns la concluzia că acțiunea ACh asupra membranei plăcii terminale constă în creșterea permeabilității acesteia față de toți ionii liberi din lichidul intracelular și interstițial. O astfel de modificare a proprietăților membranei plăcii terminale poate fi rezultatul creării în membrană a unui por suficient de mare pentru ca toți ionii să poată trece ușor prin el; deci structura membranei poate fi „distrusă" pe o zonă foarte mică.

Dacă toate speciile de ioni din vecinătate ar putea pătrunde prin acest por cu aceeași ușurință, atunci potențialul de membrană din apropierea sa ar fi aproximativ zero. Deoarece printr-un impuls nervos este pusă în libertate o cantitate suficientă de ACh pentru a produce un număr mare de astfel de „scurtcircuituri" ale membranei, potențialul de

membrană al întregii plăci terminale se descarcă spre zero. Durata de depolarizare nu atinge o valoare constantă. Scăderea potențialului la nivelul plăcii terminale declanșează un flux de circuit local în regiunile adiacente, astfel încît depolarizarea se extinde pasiv de-a lungul membranei musculare. Dacă depolarizarea în regiunea plăcii terminale atinge limita, este generat un impuls care se propagă de la zona plăcii terminale în ambele sensuri. Potențialul plăcii terminale, (frecvent prescurtat în literatură epp*) este definit ca modificările de potențial din vecinătatea plăcii terminale produse prin activarea receptorilor de ACh, care determină creșterea nespecifică a permeabilității plăcii terminale. Această activare poate fi produsă de ACh eliberată, fie spontan din terminațiile nervoase, fie prin activarea acestora din urmă, sau de ACh sau substanțe similare aplicate dintr-o sursă externă.

Analiza potențialului plăcii terminale (motorii) [24]. Analiza potențialului plăcii terminale este ușurată prin utilizarea unui agent de blocaj : curara. Curara blochează transmisia neuromusculară prin reducerea potențialului plăcii terminale sub pragul membranei musculare. Această reducere se produce datorită faptului că curara intră în competiție cu ACh pentru receptori și formează un complex inactiv cu ei. Complexul curara-receptor are o durată mai mare decît complexul format cu ACh ; deci curara se disociază de receptor mai lent decît ACh. În consecință, nu toată cantitatea de ACh eliberată de un impuls nervos se poate combina cu receptorii pentru a depolariza placa terminală. Dacă concentrația de curara este reglată adecvat, se vor forma unele complexe ACh-receptor, astfel încît potențialul plăcii terminale nu este abolit și poate fi studiat fără interferența potențialelor de acțiune propagate în mușchi.

Dacă un microelectrod este așezat în regiunea plăcii terminale într-o fibră musculară curarizată, se înregistrează în urma excitării nervului motor o variație tipică monofazică de potențial și anume potențialul plăcii terminale. Valoarea potențialului plăcii terminale este în raport invers cu concentrația de curara ; forma potențialului nu este influențată. Faptul că potențialul plăcii terminale își are originea în regiunea plăcii terminale și este limitat la aceasta este dovedit de înregistrările din fig. 61. Potențialele prezentate au fost înregistrate la intervale succesive de 0,5 mm distanță față de placa terminală. Se poate constata că înălțimea vîrfului și timpul de creștere al potențialului plăcii terminale scad rapid pe măsură ce crește distanța. Analiza acestor înregistrări arată că modificarea de dimensiune și formă a acestor potențiale este în deplină concordanță cu proprietățile de transmisie ale fibrei. Aceste date permit să se tragă concluzia că acțiunea de transmisie la nivelul plăcii terminale descarcă membrana în acest punct și această modificare de potențial provocată se extinde pasiv în ambele sensuri de-a lungul membranei fibrei musculare.

Anticolinesterazele. Mulți compuși, ca prostigmina și diizopropilfluorofosfatul (DFP), inhibă capacitatea AChE de a hidroliza ACh. Inhibarea activității AChE la nivelul plăcii terminale de către una din aceste substanțe duce, după cum este de așteptat, la o creștere importantă a mărimii și duratei potențialului plăcii terminale. Un exemplu concludent al efectului prostigminei poate fi observat cînd transmisia neuromusculară este blocată prin înlocuirea unei proporții de 80% din clorura de sodiu

---

* *epp* = *end-plate potential* (potențialul plăcii terminale) (N. trad.).

conținută în soluția înconjurătoare, cu o cantitate echivalentă de zaharoză. Potențialul de placă terminală care rezultă este întrucîtva mai lent decît cel observat în cazul curarizării. Adăugarea de neostigmină în lichidul înconjurător prelungește foarte mult durata potențialului plăcii terminale, așa cum reiese din fig. 62. Cantitatea relativ mare de sarcină deplasată din membrana musculară nu poate fi furnizată de curentul din terminațiile nervoase active, așa cum cere teoria electrică a transmisiei neuromusculare, dar este o consecință necesară a teoriei despre ACh.

Diferitele căi prin care curara și neostigmina influențează potențialul plăcii terminale constituie o dovadă concludentă a faptului că există două zone distincte de legare a ACh pe membrana plăcii terminale; curara

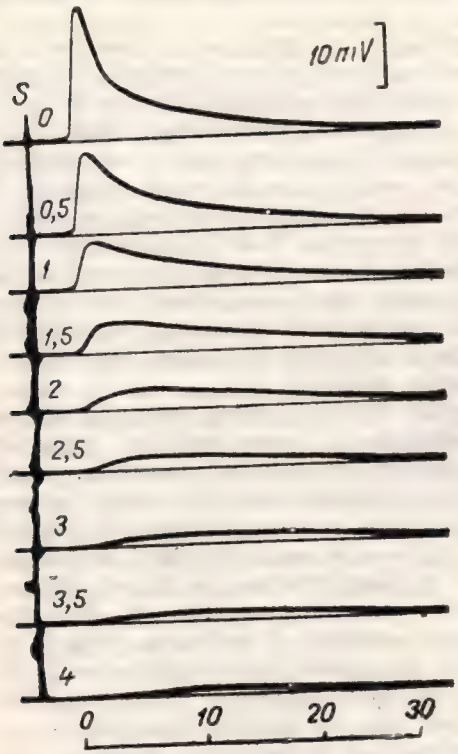


Fig. 61. — Modificările potențialului de membrană produse într-o fibră musculară curarizată, prin stimularea nervului motor al mușchiului. Abscisa: reprezintă timpul în milisec. *Ordonata:* reprezintă modificarea potențialului de membrană în mV. *S* — stimul artefact semnalizînd timpul de stimulare a nervului motor. Numărul indicat pe fiecare curbă arată distanța microelectrodului de înregistrare intracelulară față de placa terminală musculară. Pe măsură ce distanța crește, potențialul înregistrat descrește și este mai lent. (Din Fatt și Katz, *J. Physiol.*, 1951, *115*: 320).

intră în competiție cu ACh pentru receptor și reduce potențialul plăcii terminale, în timp ce neostigmina intră în competiție cu ACh pentru AChE și mărește potențialul plăcii terminale [12]. Punctele receptoare pentru ACh par să fie situate pe partea exterioară a membranei. Aplicarea de ACh, carbaminoilcolină (un compus asemănător cu ACh, care este hidrolizat mult mai lent) sau curara în interiorul regiunii plăcii terminale nu are nici unul din efectele produse de aplicațiile externe pe placa terminală [11].

Transmisia neuromusculară [4]. Într-un mușchi necurarizat, potențialul plăcii terminale este de obicei mai mare decît intensitatea limită și un potențial de acțiune ia naștere din potențialul plăcii terminale cînd acesta depășește limita. Potențialul limită la nivelul plăcii terminale este același, indiferent dacă este determinat de o excitare directă sau

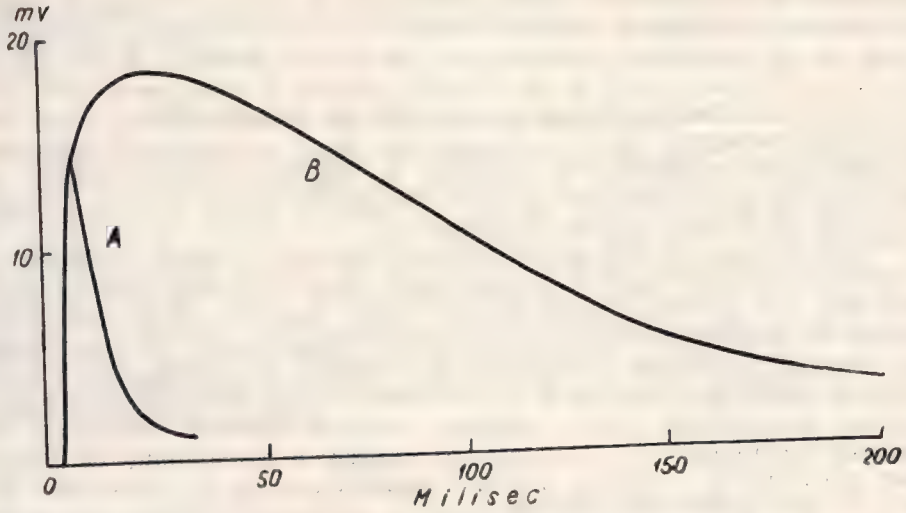


Fig. 62. — Efectele unui preparat anticolinesterazic asupra potențialului plăcii terminale într-o fibră musculară izolată. Pe *abscisă* este reprezentat timpul în milisec. Pe *ordonată* este reprezentată modificarea potențialului de membrană (mV) produsă prin stimularea unui nerv motor. *A* — potențialul plăcii terminale cînd transmisia neuromusculară este blocată după reducerea concentrației de sodiu în lichidul înconjurător. *B* — potențialul plăcii terminale la aceeași fibră după adăugarea de prostigmină în lichidul înconjurător cu deficit de sodiu. (Din Fatt și Katz, *J. Physiol.*, 1951, *115*: 320).

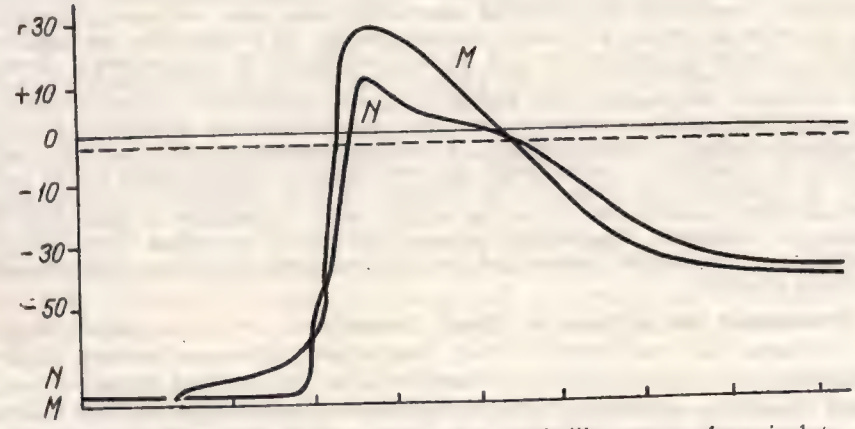


Fig. 63. — Potențialele de acțiune ale unei fibre musculare izolate, înregistrate cu ajutorul unui electrod intracelular în regiunea plăcii terminale. Pe *abscisă* este reprezentat timpul în milisec. Pe *ordonată* este înfățișat potențialul de membrană în mV. *M* — potențialul de acțiune înregistrat la nivelul plăcii terminale, cînd mușchiul este stimulat prin electrozi aplicați direct pe el. *N* — potențialul de acțiune înregistrat cînd mușchiul este stimulat pe calea nervului său motor. Linia punctată reprezintă „potențialul de echilibru" aproximativ al membranei plăcii terminale, în prezența unui mediator neuromuscular. (Din Fatt și Katz, *J. Physiol.*, 1951, *115*: 320).

indirectă. Totuşi forma potenţialului de acţiune înregistrat în zona plăcii terminale ca răspuns la o excitare indirectă (nerv motor) diferă de forma potenţialului înregistrat după o excitare directă a muşchiului. Fig. 63 arată că, în comparaţie cu potenţialul de acţiune provocat direct, cel generat indirect este redus şi cu o formă ciudată. O cercetare atentă arată că modificările de formă ale potenţialului de acţiune produs direct sînt totdeauna îndreptate spre un potenţial fix situat cu puţin sub linia zero. Această formă modificată se limitează la regiunea plăcii terminale; un potenţial de acţiune înregistrat la o distanţă de cîţiva mm are o formă normală, indiferent de modul de excitare.

Fatt şi Katz au interpretat această constatare ca fiind o indicaţie că valoarea constantă finală a potenţialului plăcii terminale este cu puţin sub zero şi că rezistenţa membranei plăcii terminale este considerabil redusă în cursul activităţii de transmitere, reducere care persistă paralel cu scăderea intensităţii pe aproape toată durata potenţialului de acţiune. Această modificare persistentă a rezistenţei explică devierea spre zero a vîrfului potenţialului plăcii terminale provocat indirect. Reducerea rezistenţei membranei în cursul fazei de creştere a potenţialului de acţiune este considerabilă (capitolul al 2-lea). Această acţiune de transmitere trebuie să producă o reducere suplimentară aproximativ egală a rezistenţei la nivelul plăcii terminale, deoarece înălţimea vîrfului potenţialului de acţiune al plăcii terminale este considerabil redusă.

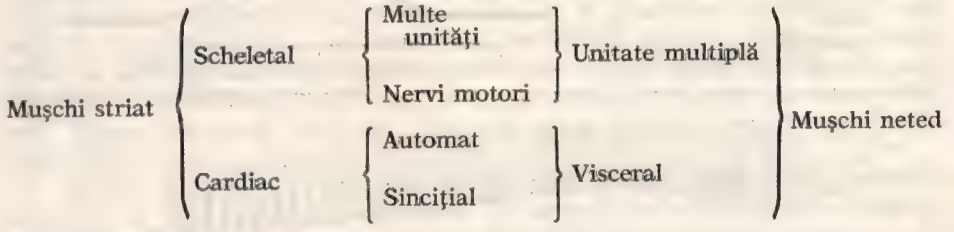
Alte dovezi vin în sprijinul teoriei „scurtcircuitului" acţiunii ACh la nivelul plăcii terminale. Faptul că nivelul constant final al potenţialului plăcii terminale este aproape de zero reiese din constatarea că modificările potenţialului de membrană al plăcii terminale, produse prin aplicarea de curenţi, condiţionează modificări proporţionale ale potenţialului plăcii terminale. În plus, stimuli indirecţi aplicaţi la intervale de timp diferite în cursul trecerii unui potenţial de acţiune declanşat direct prin regiunea plăcii terminale produc întotdeauna modificări de potenţial care tind spre zero. În condiţii normale, ionii de sodiu şi poate şi anionii interni trebuie să transporte cea mai mare parte din curentul depolarizant în cursul activităţii de transmitere, deoarece aceştia sînt singurii ioni care se găsesc mult în afara echilibrului cu potenţialul constant de membrană. Totuşi, valoarea constantă apropiată de zero a potenţialului plăcii terminale este sub potenţialul de echilibru al ionilor de sodiu şi trebuie să presupunem că ionii de potasiu şi de clor reduc depolarizarea pe măsură ce potenţialul de membrană se deplasează de la potenţialele de echilibru ale potasiului şi clorului. O altă dovadă că permeabilitatea potasiului este crescută în cursul activităţii plăcii terminale o constituie constatarea că rezistenţa membranei se modifică dacă se aplică ACh pe placa terminală a unui muşchi depolarizat prin introducerea lui într-o baie de sulfat de potasiu izotonic.

Potenţialul de acţiune al fibrei musculare. Un potenţial de acţiune este propagat de membrana fibrei musculare printr-un curent local în acelaşi mod în care un potenţial este propagat într-o fibră nervoasă nemielinizată (capitolul al 2-lea). Faza de creştere îşi are originea, fără îndoială, într-o creştere a permeabilităţii membranei faţă de ionii de sodiu. Faza de repolarizare se datorează, cel puţin parţial, unei permeabilităţi crescute faţă de potasiu, deoarece Desmedt [16] a constatat că ritmul maxim de repolarizare este direct proporţional cu concentraţia potasiului intern. Factorii care duc la o permeabilitate crescută faţă de potasiu nu sînt cunoscuţi, dar ei par a fi diferiţi de cei care declanşează o creştere întîrziată a permeabilităţii faţă de potasiu, produsă de depolarizare (capitolul al 2-lea). Viteza de conducţie este de circa 5 m/sec. în muşchiul mamiferelor. Într-o

fibră musculară cu o lungime de 10 cm un impuls care-şi are originea în centrul fibrei are nevoie de 10 milisec. ca să ajungă la capete, ceea ce reprezintă o fracţiune apreciabilă din timpul de contracţie, care este de aproximativ 30 de milisec.

Muşchiul cardiac şi muşchii netezi

Există două clase generale de muşchi netezi. *Muşchii netezi viscerali* se găsesc în pereţii tractului gastrointestinal şi ai tractului genitourinar. *Muşchii netezi cu unităţi multiple* sau *unităţi motorii* se află în structuri ca sfincterele precapilare, muşchii intrinseci ai ochiului şi muşchii piloerectori, la care este necesar un control nervos direct. Din punct de vedere histologic, muşchii netezi se deosebesc de muşchii striaţi prin absenţa striurilor transversale, iar din punct de vedere fiziologic printr-o contracţie relativ lentă. Bozler [5] a comparat proprietăţile muşchilor striaţi şi ale muşchilor netezi, găsind o analogie strînsă. El a sugerat următoarea clasificare funcţională a muşchilor :



Proprietăţile muşchiului neted cu unităţi multiple prevăzut cu nervi motori sînt similare cu cele ale muşchiului scheletal, iar proprietăţile muşchiului neted visceral sînt similare cu ale muşchiului cardiac.

Muşchiul sinciţial. Una din proprietăţile cele mai caracteristice ale inimii constă în aceea că regiuni mari ale sale se contractă aproape simultan. Desigur, contracţia sincronă a ventriculului este necesară pentru o expulsie eficientă a sîngelui. O contracţie sincronă sau o sistolă poate fi produsă în muşchiul scheletal prin activarea simultană a tuturor unităţilor motorii. Dar inima bate sincron şi spontan şi atunci cînd este complet denervată. Muşchiul cardiac este deci diferit de muşchiul scheletal, fiind un sinciţiu atît automat, cît şi funcţional. Termenul „automat" se referă la capacitatea intrinsecă a unui ţesut de a genera impulsuri spontan şi ritmic, iar „sinciţiu funcţional" înseamnă că întregul ţesut acţionează din punct de vedere electric ca o singură celulă mare. Muşchiul neted visceral posedă de asemenea aceste proprietăţi.

Conducţia sinciţială. Muşchiul cardiac. Ca şi în muşchiul scheletal, stimulul normal pentru contracţia muşchiului cardiac şi neted îl constituie depolarizarea membranei. În inimă, dar nu totdeauna şi în muşchiul neted, această depolarizare este produsă de potenţiale de acţiune conduse ; de aceea contracţia sincronă a muşchiului cardiac este produsă de activitatea sa electrică. Dacă un microelectrod este introdus într-o celulă ventriculară şi potenţialul de membrană este înregistrat în cursul unui ciclu, aspectul înregistrării este acelaşi, cu excepţia unor mici diferenţe de timp, indiferent de celula ventriculară din care s-a făcut înregistrarea (fig. 64 *B*). Faza de creştere a potenţialului de acţiune înaintează rapid

în ventricul, probabil datorită activării circuitului local. Este aproape sigur că activitatea dintr-o celulă cardiacă aduce în scurt timp celulele adiacente în stare de activitate; un stimul supraliminar aplicat oriunde în ventricul declanşează o activitate care se propagă în întregul ventricul.

Propagarea activităţii prin fluxul circuitului local într-o fibră nervoasă (capitolul al 2-lea) a fost descrisă ca produsă într-o axoplasmă continuă cu o rezistivitate specifică mai mică decît aceea a membranei. În inimă însă, electronomicrografiile arată clar că fiecare celulă este înconjurată de o membrană distinctă, astfel încît nu există o continuitate anatomică a mioplasmei între celule. Este însă tot atît de clar că activitatea se propagă în muşchiul cardiac de la celulă la celulă. Acesta este motivul

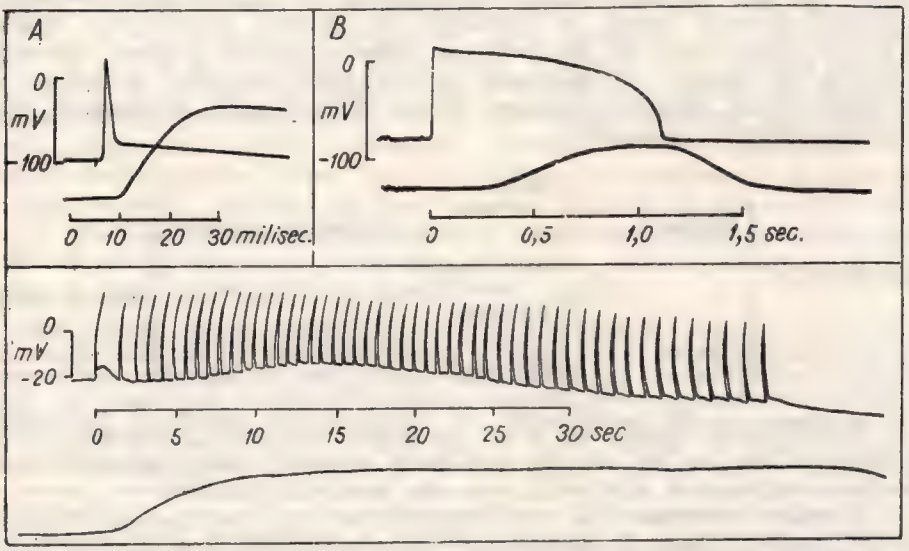


Fig. 64. — Potenţialele de membrană înregistrate simultan şi contracţia în trei tipuri de muşchi. A — fibră musculară scheletală izolată de broască. *B* — ventricul întreg de broască; potenţial de acţiune înregistrat dintr-o „celulă". *C* — porţiune de uter de şobolan femelă (muşchi neted); potenţial de acţiune înregistrat dintr-o „celulă". Pe *abscisă* este reprezentat timpul în milisec. (*A*) sau sec. (*B* şi *C*). Pe *ordonată*, traseul superior în mV; traseul inferior în unităţi arbitrare de tensiune contractilă. (Partea *A*, după Hodgkin şi Horowicz, *J. Physiol.*, 1957, *136*: 17 P).

pentru care se utilizează termenul de „sinciţiu funcţional". Membranele celulelor adiacente sînt foarte apropiate unele faţă de celelalte — despărţite de o distanţă de numai cîteva sute de Å — şi sînt pliate şi intricate astfel încît suprafaţa lor este mărită. Strînsa apropiere şi larga regiune de contact dintre suprafeţele celulelor adiacente reprezintă doi factori care tind să mărească fluxul curenţilor locali dintr-o celulă activă în celulele inactive adiacente. Acest flux constituie baza sinciţiului funcţional.

Propagarea bidimensională şi tridimensională. Indiferent de mecanismul de acţiune, activitatea declanşată într-o regiune a inimii se propagă în toate sensurile cu o viteză care este în funcţie de proprietăţile de transmisie şi de excitabilitate ale celulelor (vezi capitolul al 2-lea). Acest comportament de propagare este diferit de cel al fibrelor musculare scheletale sau nervoase. Într-o fibră nervoasă, activitatea se propagă într-un singur

sens — acela al fibrei. Deci, propagarea activității este monodimensională. În țesuturile sincițiale propagarea este bi- sau tridimensională. Propagarea în țesuturile cu pereți subțiri, ca peretele atriului sau peretele intestinal, este bidimensională: un potențial de acțiune cu originea într-un punct se propagă de-a lungul suprafeței ca o undă.

O astfel de undă este oarecum analogă cu cercurile care se produc pe suprafața unei ape cînd se aruncă o piatră. Unda apei însă diminuează treptat ca amplitudine pe măsură ce se propagă, în timp ce unda electrică din țesut își menține amplitudinea constantă prin excitarea membranei în fiecare punct. De aceea unda electrică poate fi mai curînd comparată cu unda de „excitație" care se produce cînd cu un chibrit aprins se atinge centrul unui strat de praf de pușcă presărat uniform pe o suprafață. Procesul de propagare este identic ca principiu. Praful de pușcă ia foc prin conducția căldurii înaintea regiunii care arde: membrana neexcitată „ia foc" prin propagarea curenților în zonele din fața regiunii excitate a membranei. Aici se sfîrșește analogia — membrana își redobîndește excitabilitatea. Ventriculul, în special cel stîng, este un organ cu perete gros și propagarea excitației este tridimensională. Cunoașterea modului de propagare a excitației prin ventricul este esențială pentru a înțelege contribuția sa la electrocardiogramă (capitolul al 27-lea). Un alt criteriu pentru stabilirea deosebirilor dintre nerv, atriu și ventricul constă în aceea că în nerv frontul de undă este un punct, în atriu o linie, iar în ventricul o suprafață.

Mușchiul neted visceral. Un impuls care-și are originea indiferent în ce punct al ventriculului se propagă în acesta, cu excepția unor condiții anormale. Cu alte cuvinte, conexiunile sincițiale transmit totdeauna un impuls. În mușchiul neted visceral însă, conexiunile sincițiale sînt mult mai puțin eficiente; propagarea unui impuls de la o celulă la alta depinde în mare măsură de condițiile locale și în special de tensiunea musculară. Transmisia sincițială este de asemenea în funcție de concentrațiile ionice și de diferiți agenți umorali, cum este acetilcolina. Efectul elongației mușchiului și al creșterii tensiunii sale este dramatic. Elongația depolarizează parțial mușchiul și mărește ritmul de „aprindere" [9]. Ambele aceste efecte măresc probabil contracția activă a mușchiului și previn astfel o elongație adițională. O supraelongație blochează probabil conducția sincițială prin faptul că se produce un bloc parțial de depolarizare (capitolul al 2-lea).

Potențialele de membrană și contracția. Mușchiul cardiac. Potențialul de acțiune al mușchiului cardiac are de obicei o durată de mai multe sute de milisec. În majoritatea cazurilor timpul de contracție este aproximativ egal cu durata potențialului de acțiune (fig. 64 *B*). Din acest motiv este adecvat să se considere excedentul potențialului de acțiune ca o „declanșare" a contracției, iar repolarizarea rapidă ca o „oprire" a acesteia. Deoarece mușchiul cardiac este striat și are benzi Z și deoarece depolarizarea membranei duce probabil la contracție, așa cum se constată în mușchiul striat, acest punct de vedere nu este lipsit de baze fiziologice. Dată fiind durata mare a potențialului de acțiune, fiecare contracție este suficient prelungită pentru a fi maximală; tensiunea corespunde unei contracții tetanice în mușchiul scheletal.

Deoarece membrana este refractară atît timp cît repolarizarea nu a progresat suficient, nu poate să existe o sumație în mușchiul cardiac. Acest comportament este în concordanță cu funcția inimii. O contracție

sincronă puternică este necesară pentru o expulsie eficientă a sîngelui din inimă; proprietăţile contractile ale muşchiului cardiac sînt în rest în mare măsură identice cu contracţiile tetanice ale muşchiului scheletal. Corelaţiile lungime-tensiune nu pot fi deosebite calitativ.

Un aspect interesant al muşchiului cardiac constă în aceea că durata potenţialului de acţiune depinde de frecvenţa cardiacă: cu cît frecvenţa este mai mare, cu atît durata este mai mică. Durata potenţialului de acţiune este aproximativ 1/2 din intervalul dintre două bătăi. Ţinînd seama de aceasta, este sigur că o creştere a frecvenţei cardiace va condiţiona o creştere maximală a debitului cardiac, deoarece atît timpul de umplere diastolică, cît şi timpul de expulsie sistolică sînt reduse. O reducere numai a timpului de umplere s-ar produce dacă durata potenţialului de acţiune ar fi invariabilă.

Potenţialul de acţiune al muşchiului cardiac diferă de acela al nervului sau al muşchiului scheletal, în sensul că are o durată mai mare şi o variabilitate mare a duratei în raport cu frecvenţa. Dependenţa ritmului de creştere şi a depăşirii potenţialului de acţiune de concentraţia externă de sodiu arată că excedentul potenţialului de acţiune este determinat de o creştere mare a permeabilităţii membranei faţă de sodiu [7, 50]. Totuşi, natura modificărilor de permeabilitate care stau la baza perioadei mult prelungite de depolarizare — *faza de platou* — nu este cunoscută.

Weidmann [51] a arătat că rezistenţa totală a membranei este crescută în faza de platou. Rezultă că în această fază permeabilitatea faţă de sodiu este crescută, iar permeabilitatea faţă de ionii de potasiu şi / sau clor este redusă. Putem da o explicaţie simplă duratei lungi a potenţialului de acţiune şi dependenţei acestei durate de ritm, dacă presupunem că există două tipuri de conductanţă a sodiului (vezi capitolul al 2-lea). Primul tip de conductanţă responsabil pentru faza de platou a potenţialului de acţiune este iniţial mare, dar este inactivat rapid (în decurs de milisec.) după depolarizare şi tot atît de rapid activat după repolarizare. Al doilea tip responsabil pentru faza de platou este în comparaţie mai mic, dar este inactivat lent (în decurs de secunde) şi tot atît de lent activat după repolarizare. După faza de platou a potenţialului de acţiune şi inactivarea conductanţei rapide a sodiului, conductanţa lent inactivată, deşi redusă, a sodiului, persistă. Ea menţine potenţialul de membrană aproape de zero, deoarece conductanţele potasiului şi clorului au scăzut, întrucît se presupune că ele depind de potenţialul de membrană. Pe măsură ce conductanţa lent inactivată a sodiului descreşte, potenţialul scade lent pînă la atingerea unui potenţial la care una sau mai multe conductanţe încep să se modifice rapid în raport cu voltajul membranei. Conductanţa sodiului este „oprită", iar conductanţele potasiului şi clorului sînt „declanşate", astfel încît repolarizarea se desfăşoară cu o rapiditate din ce în ce mai mare. După repolarizare, excitabilitatea revine odată cu activarea conductanţei rapide a sodiului, dar potenţialul de acţiune va fi scurt deoarece conductanţa lentă a sodiului este lent activată. Platoul va apărea la un voltaj mai mic, astfel încît potenţialul la care se produce repolarizarea rapidă va fi atins mai repede.

Muşchiul visceral [6, 9, 52]. Potenţialele de acţiune ale muşchilor visceral sînt extrem de variabile în timp şi de la un ţesut la altul. Potenţialele de acţiune ale ureterului sînt similare cu cele ale muşchiului cardiac. Potenţialele de acţiune ale uterului şi intestinului subţire sînt în formă de unde de vîrf, dar asemănarea lor cu muşchiul scheletal nu este prea accentuată. Se presupune că tipul potenţialelor de acţiune depinde de funcţia muşchiului: el este în formă de unde de vîrf în muşchii în care tensiunea este larg gradată şi similar cu cel din muşchiul cardiac acolo unde este necesar un tip de contracţie supus legii „totul sau nimic". Potenţialele

de acțiune ale uterului au aproximativ dimensiunea potențialului de echilibru („steady potential", aproximativ 30 mV) și uneori îl depășesc (fig. 64 *C*). Înregistrările intracelulare ale lui Bülbring din intestinul subțire arată potențiale de acțiune având de obicei o înălțime de numai cîțiva milivolți, mult mai mici decît potențialul de echilibru [9]. Există divergențe de păreri cu privire la dependența dimensiunii potențialului de acțiune din uter și intestin de concentrația sodiului extern, dar este unanim admis că mușchiul neted este inexcitabil în absența completă a sodiului. După cum am arătat mai sus, potențialul de echilibru este redus prin elongație. Acest efect pare a fi rezultatul unei creșteri a permeabilității membranei față de toți ionii, similar potențialului plăcii terminale a mușchiului scheletal.

În mușchiul uterin, contracții spontane lungi sînt produse de succesiuni la fel de lungi de potențiale de acțiune (fig. 64 *C*). În intestin, potențialele de acțiune sînt mici și de durată scurtă. Deși mărimea și frecvența lor depind de concentrațiile ionice și umorale, ca și de tensiune, efectele acestor agenți asupra potențialului de echilibru par să fie principalii factori determinanți ai tensiunii contractile.

În cursul efectuării funcțiilor sale, musculatura viscerală suferă modificări enorme de lungime. Bozler [5] arată că, dacă pe o bandă de mușchi neted se aplică o sarcină constantă, se produce, după o elongație rapidă inițială, o altă elongație cu viteză constantă pînă la atingerea unei modificări de 50% în lungime. După aceea viteza descrește probabil din cauză că depolarizarea provocată de tensiune produce o contracție activă. Acest comportament este acela al unui sistem vîscos și această constatare l-a determinat pe Bozler să insiste asupra faptului că contracția trebuie să includă mișcări relative ale moleculelor, și nu o pliere sau o înfășurare în interiorul moleculelor izolate.

Automatismul cardiac. Se pare că orice regiune a unui țesut sincițial poate constitui originea unor potențiale de acțiune propagate. În inimă însă există o regiune specializată pentru declanșarea impulsurilor, regiunea centrului de comandă din nodul sinoatrial (S-A). Regiunea nodală S-A determină ritmul bătăilor cardiace, deoarece ritmul său intrinsec este mai rapid decît acela al atriului și ventriculului. Un potențial de acțiune pornit de la nod atinge aceste regiuni înainte ca ele să aibă timpul de a dezvolta o bătaie intrinsecă. Activitatea centrului de comandă este electrică; potențialele de acțiune ale unei regiuni de centru de comandă sînt caracteristice. Particularitățile unei membrane celulare ale centrului de comandă constau în aceea că potențialul de membrană scade încet spre zero, în loc să rămînă constant, așa cum se petrec lucrurile în regiunile care nu au caracter de centru de comandă. Această depolarizare lentă diastolică este denumită *potențialul centrului de comandă* sau *prepotențialul centrului de comandă.*

Cînd potențialul centrului de comandă atinge un voltaj limită, un impuls este generat și propagat dincolo de regiunea centrului de comandă, în toate direcțiile disponibile, în stratul muscular (capitolul al 27-lea). Procesul de depolarizare implică o scădere a permeabilității față de sodiu și o creștere a permeabilității față de potasiu, iar voltajul de membrană se apropie de potențialul de echilibru pentru potasiu. Este de presupus că permeabilitatea membranei față de sodiu este mai crescută în țesutul centrului de comandă decît în alte țesuturi; pe măsură ce permeabilitatea se modifică provocînd dispariția repolarizării, pe aceeași măsură poten-

ţialul începe să descrească de la potenţialul de echilibru al potasiului la o valoare constantă joasă (din cauza permeabilităţii mari faţă de sodiu). Această valoare constantă este însă atît de joasă, încît potenţialul depăşeşte pragul şi un impuls este generat. Ritmul de generare al impulsurilor este în funcţie, în primul rînd, de panta potenţialului. Aceasta, la rîndul ei, depinde în foarte mare măsură de temperatură, de concentraţia ionilor şi de prezenţa sau absenţa unor concentraţii mici de acetilcolină şi adrenalină.

Muşchiul neted visceral posedă un număr mare de regiuni de centru de comandă, numărul şi localizarea lor modificîndu-se în funcţie de condiţiile locale. Variaţiile de tensiune, care modifică potenţialul de membrană, pot aduce unele celule într-o stare în care ele să înceapă să se descarce spontan, oprind totodată activitatea în alte celule. Factorul de siguranţă redus al transmisiei în muşchiul neted visceral arată că impulsurile care-şi au originea într-o regiune se vor propaga de obicei numai pe o distanţă scurtă înainte de blocarea conducţiei. Celulele de dincolo de acest blocaj pot fi stimulate prin impulsuri care provin din altă regiune.

Muşchiul neted cu unitate multiplă. Studiul muşchiului neted cu unitate multiplă este complicat din cauza dimensiunii mici a unităţilor şi a persistenţei substanţei mediatoare după o singură descărcare de stimuli motori, care de obicei dă naştere mai curînd unui răspuns tetanic decît unei secuse. Un studiu al răspunsurilor electrice şi mecanice ale membranei nictitante la pisică demonstrează această caracteristică [17]. Cînd este stimulată de o singură descărcare de impulsuri nervoase (simpatice cervicale), membrana nictitantă începe să se contracte după circa 150 milisec. Contracţia este precedată de un răspuns electric, ca în muşchiul scheletal. Dacă activitatea electrică nu are caracter repetitiv, contracţia se aseamănă cu secusa muşchiului scheletal, dar este de 10 ori mai lentă decît aceea a muşchiului solear, care este un muşchi lent. Mai obişnuit, activitatea electrică a muşchiului este repetitivă cu una sau două descărcări ritmice pe secundă. Înregistrarea mecanică se aseamănă cu aceea a unei contracţii tetanice incomplete (vezi fig. 55, 56). Se produce o creştere de tensiune corespunzătoare fiecărei descărcări electrice şi fiecare descărcare prezintă o perioadă refractară asociată. Aceste experienţe ne arată că descărcarea de impulsuri nervoase eliberează un mediator chimic, care persistă un timp oarecare şi astfel continuă să excite ritmic fibrele musculare. Această ipoteză este sugerată şi de pierderea progresivă a sincronizării activităţii electrice. Substanţa mediatoare este probabil noradrenalina sau adrenalina.

Corelaţii clinice: boala unităţii motorii

Bolile neuronului motor (denumite în trecut boala neuronului motor periferic) şi ale muşchilor au un număr impresionant de denumiri. Putem enumera la întîmplare cîteva din ele: poliomielita anterioară acută sau paralizia infantilă, *myastenia gravis*, paralizia periodică familială, miotonia congenitală, paralizia musculară progresivă, scleroza laterală amiotrofică. Fiecare din aceste nume derivă dintr-o trăsătură caracteristică a bolii, dar baza nomenclaturii variază. Unitatea motorie oferă o posibilitate de clasificare raţională sistematică a afecţiunilor motorii periferice după locul de atac şi după mecanismul fiziologic tulburat. Este de aşteptat ca bolile

care atacă unul din cele 5 puncte diferite ale unității motorii să producă efecte diferite. Fig. 65 arată aceasta.

Distrugerea corpului celular sau a axonului. Distrugerea bruscă (poliomielita anterioară acută) sau lentă (atrofia musculară progresivă) a corpului celular sau distrugerea bruscă a axonului (leziunile nervoase periferice) vor da loc unor semne clasice. Acestea constituie criteriile „bolii neuro-

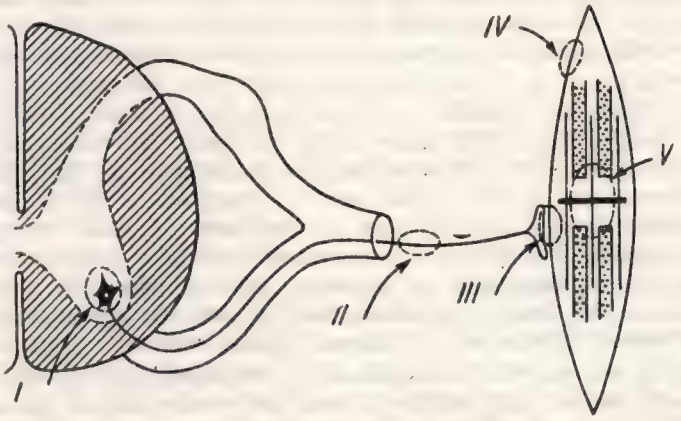


Fig. 65. — Diagramă reprezentînd zonele de leziune (cifrele romane) în bolile unității motorii.

nului motor periferic" sau mai exact ale „bolii neuronului motor", deoarece, după cum vom arăta în capitolul al 11-lea, aceste semne diferențiază afecțiunile neuronilor motori de afecțiunile care atacă căile motorii descendente ale creierului, așa-numitele „boli ale neuronului motor central". Aceste semne și alte modificări mai puțin evidente ale mușchiului sînt:

1. Paralizie flască: slăbirea mișcărilor voluntare asociată cu un tonus muscular flasc sau deficient.
2. Atrofie și degenerescență.
3. Fibrilație și fasciculație.
4. Diminuarea excitabilității față de impulsurile electrice scurte.
5. Creșterea excitabilității față de substanțele chimice în special față de acetilcolină.
6. Modificări biochimice și histologice.

Primul dintre simptome este evident consecutiv unei reduceri a numărului de unități motorii în stare de funcțiune existente pentru răspunsul reflex și voluntar. După lezarea nervului, slăbiciunea precede atrofia musculară și deci nu poate fi explicată prin aceasta din urmă. În ciuda numeroaselor cercetări, este încă un mister de ce mușchii denervați se atrofiază și degenerează. O astfel de degenerescență este într-un anumit sens contrară teoriei neuronului. Atrofia rezultă din denervație, din neutilizare (ca în cazul aplicării de atele) și din rezecția tendonului. Simpla neutilizare explică în parte rezultatele denervației observate în stadiul precoce, dar atrofia datorită neutilizării nu duce la fibrilație (vezi mai jos).

Două experiențe duc la concluzia că axonul neuronului motor trebuie să fie întrerupt pentru ca, în opoziție cu atrofia, să se producă degenerescență. Tower [46] a secționat măduva spinării în regiunea lombară și toate

rădăcinile posterioare dedesubtul nivelului secțiunii, privînd astfel neuronii motori de toate impulsurile aferente. Mușchiul nu a degenerat, așa cum s-ar fi întîmplat dacă nervul ar fi fost secționat. Invers, Denny-Brown și Brenner [14] au provocat un bloc de compresiune nervoasă pe o perioadă de 3 săptămîni. Nu s-a observat nici fibrilație și nici o modificare în dimensiunea fibrelor musculare. Continuitatea unui axon cu corpul său celular apare suficientă pentru a preveni degenerescența fibrei musculare pe care o inervează. O explicație posibilă ar consta într-o „prelingere" continuă a substanței mediatoare din terminațiile nervoase motorii „în repaus".

Fibrilația și fasciculația; electromiografia [15]. În anumite boli ale unității motorii, mușchii prezintă mici contracții „spontane" locale. Studierea unor astfel de contracții cu ajutorul tehnicilor de laborator pentru înregistrarea potențialelor de acțiune ale mușchiului indemn s-a dovedit utilă pentru diagnosticul și studiul acestor afecțiuni. Aceste investigații au dus la concluzia că unul din simptomele neurologice clasice — fibrilația — ar fi fost în mod eronat denumit astfel. Această denumire sugerează că unitatea care se descarcă spontan este fibra musculară, în timp ce analiza arată că ceea ce se numește fibrilație este în realitate o descărcare a întregii unități motorii.

Fibrilația, așa cum a fost definită de Denny-Brown și Pennybacker [15] pe baza studiilor electrofiziologice, constă din potențiale de 10—200 μV, cu o durată de 1—2 milisec. Aceste potențiale sînt neregulate și asincrone, nu produc o scurtare a mușchiului și nu pot fi observate prin piele. Spre deosebire de acestea, potențialele înregistrate în cursul descărcărilor de unități motorii normale au o amplitudine de 2—6 mV și o durată de 5—8 milisec. Rezultă că potențialul de unitate din mușchiul denervat este activarea „spontană" a *celulelor musculare izolate* sau a fibrelor musculare și deci este corect denumit fibrilație. Activitatea atinge un vîrf în circa 8 zile și încetează cînd reinervația se produce prin regenerarea nervului sau, în absența acesteia, încetează cînd fibrele musculare au degenerat suficient. Fibrilația este diminuată prin curara și intensificată prin prostigmină. Faptul că fibrele musculare se descarcă în absența unei excitații nervoase constituie o expresie a sensibilității față de acetilcolină în caz de denervație, iar stimulul este probabil acetilcolina circulantă.

În concordanță cu analiza lui Denny-Brown și Pennybacker, ceea ce în trecut era denumit fibrilație poate fi denumit exact *fasciculație*. Aceasta este vizibilă prin piele sau mucoasă și reprezintă o descărcare „spontană" a unităților motorii. Este de așteptat ca potențialul care se dezvoltă prin descărcarea unui grup de fibre musculare inervate de un singur neuron motor să fie mai mare decît descărcarea unei singure fibre, deoarece sînt incluse multe fibre. De asemenea, acest potențial va fi mai lung ca durată, datorită descărcării întrucîtva asincrone a fibrelor. O descărcare a unității motorii poate determina un răspuns local în mușchi numai dacă fibrele care compun grupul sînt adiacente în interiorul unui fascicul și nu sînt larg dispersate în mușchi. Această presupunere a fost confirmată prin cercetări histologice. Fasciculația constituie un indiciu al unei boli a neuronului motor periferic, care atacă substanța cenușie a măduvei spinării — scleroza laterală amiotrofică, atrofia musculară progresivă.

În unele cazuri, originea trebuie să fie periferică, deoarece blocajul cu procaină al nervilor motori nu oprește fasciculația. De aceea, aceasta își poate

avea originea la nivelul plăcii terminale, de unde poate să fie apoi condusă antidromic la punctul de ramificare al axonului motor, ajungînd printr-un „reflex axonic" la toate fibrele unei unități motorii.

În legătură cu fasciculația este fenomenul electromiografic al *sincronizării*. În mușchii bolnavilor de poliomielită se observă potențiale de 10—15 ori mai mari decît cele dezvoltate de o singură unitate motorie. Explicația cea mai plauzibilă pare a fi aceea că numeroase unități motorii se contractă sincron printr-o „oprire" a descărcării celulelor cornului anterior. O altă cauză posibilă rezidă în dezvoltarea unor unități motorii gigante în cazul în care neuronii motorii nedegenerați cresc și „capturează" (inervează) fibrele musculare a căror inervație a fost distrusă. Acest mod de sincronizare a unităților motorii trebuie diferențiat de cel observat în *clonus* sau în *tremor*, precum și de sincronizarea mai puțin definită din spasticitate și rigiditate [32].

Excitabilitatea chimică și electrică. Capacitatea mult crescută a mușchiului scheletal denervat de a răspunde la agenții chimici constituie unul din numeroasele exemple care ne îndreptățesc să vorbim despre o „lege a degenerescenței" (capitolul al 9-lea). Așa-numita reacție de degenerescență din mușchiul denervat a fost inițial observată ca o pierdere relativă de excitabilitate față de stimularea cu o bobină de inducție, care furnizează așa-numiții curenți faradici (curenți cu impulsuri cu durate mai mici de 1 milisec.), și ca o inhibare a excitabilității față de așa-numiții curenți galvanici (curenți cu impulsuri de lungă durată — circa 300 milisec.). Acest fenomen este astăzi considerat ca un simplu mijloc de testare a două puncte de pe curba intensitate-durată (capitolul al 2-lea), care este determinată în prezent în mod obișnuit cu ajutorul stimulatorilor electronici.

Miastenia gravă [1, 48]. Înaintînd spre periferia unității motorii, următorul punct critic este sinapsa neuromusculară. Miastenia gravă se caracterizează printr-o slăbiciune musculară și printr-o „fatigabilitate" extremă, limitată la mușchii scheletici, dar cu precădere la acei ai feței. Diplopia, ptoza palpebrală, o voce disfonă și dificultate în masticație și deglutiție se constată adesea la examenul inițial. O mișcare repetată poate fi inițial puternică, dar slăbește progresiv. Forța musculară este maximă în cursul dimineții și descrește seara.

Figura 66 reprezintă o înregistrare electromiografică a unui mușchi normal. Ritmul regulat și amplitudinile egale arată că a fost înregistrată o singură unitate. Sînt prezentate probe de înregistrări luate în cursul unui efort continuu, efectuat de un bolnav cu miastenie gravă. Se observă că ritmul nu se modifică, dar că amplitudinea de vîrf variază curînd și unele unde de vîrf cad eventual complet.

Din cele discutate anterior cu privire la gradarea contracției reiese că singura modalitate prin care poate fi fracționată o unitate motorie este aceea a unui proces care se produce în fibrele musculare individuale ce constituie un fascicul. O altă dovadă că tulburarea care stă la baza miasteniei grave este localizată în sinapsa neuromusculară constă în aceea că fibrele musculare nu prezintă o modificare histopatologică, răspund normal la stimularea directă a mușchiului și sînt extrem de sensibile la medicamente. Substanțe asemănătoare curarei agravează miastenia; pre-

paratele anticolinesterazice o reduc şi constituie un agent terapeutic eficient.

Analiza fiziologică sugerează patru mecanisme sau cauze de dereglare posibile: 1) o producţie deficientă sau o eliberare deficientă de acetilcolină; 2) un sistem de colinesterază supraactiv; 3) o sensibilitate diminuată a plăcii terminale musculare faţă de acetilcolină, şi 4) punerea în circulaţie a unei substanţe asemănătoare curarei. Experienţele limitate care au putut fi făcute pe oameni (boala este necunoscută la animale) par să pledeze pentru cel de al patrulea mecanism. Există asemănări calitative, dacă nu cantitative, între miastenia gravă şi curarizarea la om. Teoria curarizării poate explica de asemenea de ce unele tumori ale timusului sînt adesea asociate cu miastenia. Încercările de a extrage o substanţă asemănătoare curarei din sîngele bolnavilor miastenici sau de a pune în evidenţă un efect asemănător curarei exercitat de un astfel de sînge asupra preparatelor nerv-muşchi au fost infructuoase, însă rezultate pozitive cu extracte de timus de la copii şi feţi miastenici au fost comunicate recent. Aceste efecte însă s-au datorit — se pare — potasiului din extract [53]. Nu este imposibil ca timusul fătului să producă o substanţă care limitează mişcarea musculară şi ca producţia acestei substanţe să fie reactivată la bolnavii miastenici.

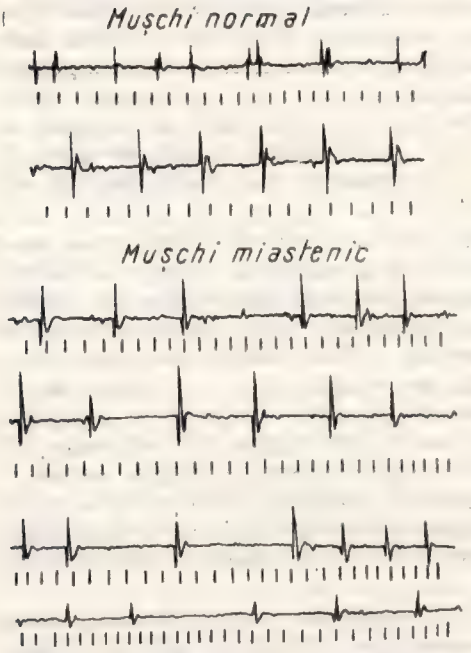


Fig. 66. — Descărcarea unei singure unităţi din muşchii unei persoane normale (înregistrările de sus) şi a unui bolnav cu miastenie gravă (înregistrările de jos), reprezentată în stadii diferite ale unei activităţi musculare continue. (După Lindsley şi Curnen, *Arch. Neurol. Psychiat.* (Chicago), 1936, *35*: 253).

Miotonia [1] este incapacitatea muşchilor de a se relaxa normal. Într-un contrast izbitor cu miastenia, muşchii miotonici se pot contracta prompt şi intens, dar nu pot fi relaxaţi voluntar. Afară de aceasta, miotonia este mai pronunţată după o perioadă de repaus şi descreşte după încercări repetate; starea bolnavului este mai bună seara decît dimineaţa. O mică lovitură aplicată oriunde pe un muşchi miotonic produce o contracţie locală prelungită.

Deoarece o specie de capre prezintă această boală, a fost posibil să studiem acest simptom cu ajutorul metodelor electrice şi al miografiei izometrice după stimularea unui nerv secţionat, în experienţe de laborator. Relaxarea întîrziată este prezentată clar în miografia înregistrată în fig. 67. Cauza nu poate fi o descărcare centrală persistentă, deoarece nervul motor a fost secţionat. Faptul că este vorba de o contracţie prelungită şi nu de o contractură este dovedit de activitatea electrică fazică prelungită, spre

deosebire de potenţialele de echilibru prelungite, care însoţesc anumite contracţii provocate de medicamente. Aceasta arată că muşchiul este activat prin membrana sa, iar cauza rezidă probabil în substanţa contractilă însăşi. Răspunsul la acetilcolină este de asemenea prelungit. Întîrzierea în relaxare se produce cînd muşchiul este stimulat local şi poate fi consta-

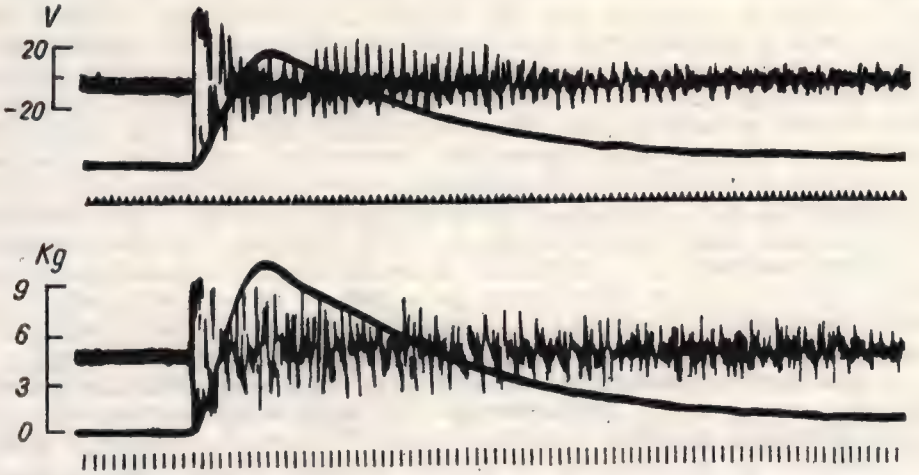


Fig. 67. — Înregistrări electrice şi miografice de pe muşchiul unei capre miotonice. Înregistrarea superioară — rezultatul unui singur impuls maximal aplicat pe nervul motor. Înregistrarea inferioară — rezultatul a două impulsuri aplicate pe nerv, fiecare cu o durată de 7 milisec. Timpul: 10 milisec. (Din Brown şi Harvey, *Brain*, 1939, *62*: 341).

tată chiar după degenerescenţa nervului motor. Aceste observaţii, asociate cu faptul că excitarea mecanică sau electrică a indiferent cărui punct de pe muşchi are ca rezultat o contracţie prelungită, arată că de fapt cauza rezidă în membrana fibrelor musculare.

Fig. 68. — Miograma şi potenţialul de acţiune al muşchiului denervat şi curarizat al membrului pelvian al unei capre cu miotonie. (Din Brown şi Harvey, *Brain*, 1939, *62*: 341).

Bolile mecanismului contractil [1]. A cincea zonă de tulburare patologică musculară este localizată în mecanismul contractil al fibrei musculare. Distrofia musculară progresivă constituie un exemplu. Nervi şi terminaţii nervoase motorii cu un aspect histologic normal se pot observa şi dacă fibrele musculare sînt grav degenerate (din motive independente de cele fiziologice, muşchii sînt în mare măsură măriţi). Membrana musculară este, fără îndoială, de asemenea anormală, luînd parte la distrugerea

interiorului fibrei nervoase; starea funcțională a membranei însă nu este cunoscută. Funcțional, boala se manifestă ca o simplă slăbiciune neînsoțită de fibrilație, fasciculație sau alte semne de excitabilitate anormală.

Contractura. Termenul de „contractură" este utilizat în clinică pentru a desemna o stare de rezistență crescută față de elongația pasivă a unui mușchi. Contractura poate rezulta pur și simplu dintr-o fibroză a țesutului de susținere a mușchilor sau, mai frecvent, a articulațiilor. O astfel de stare poate fi produsă prin imobilizarea unei articulații, de exemplu. Termenul include o serie de fenomene necorelate și ar trebui utilizat într-un sens generic, precedat de un adjectiv adecvat. Faptul că unele contracturi sînt datorite tulburărilor din fibra musculară și nu celor din elementele țesutului conjunctiv este sugerat de „contractura miostatică", descrisă prima oară de Moll [40] (vezi de asemenea ref. 44). Dacă capetele de fixare ale mușchiului sînt apropiate și imobilizate sau, mai simplu, dacă tendonul este secționat, mușchiul *inervat* își scurtează lungimea. Mușchii menținuți la lungimi mai mici prin activitatea nervoasă — ca în spasmul produs de toxina tetanică sau în spasticitatea provocată de leziunile sistemelor motorii descendente — prezintă o contractură similară. După o tenotomie experimentală, tensiunea de contracție izometrică este deseori redusă.

„Contractura fiziologică" se referă la o stare reversibilă, dar prelungită, în care unele din caracteristicile contracției musculare nu sînt prezente. Principala deosebire constă în faptul că contractura poate fi locală și neînsoțită de un potențial de acțiune propagat. După cum am văzut, miotonia, deși este o contracție prelungită, nu este o contractură. Contractura fiziologică poate fi produsă de o serie de agenți — termici, electrici, mecanici și chimici. Probabil că unii, dacă nu toți acești agenți, își exercită influența printr-o acțiune directă asupra mecanismului contractil, fără intermediul membranei. Totuși, mecanismele ambelor tipuri de contractură, atît al celei miostatice, cît și al celei fiziologice, nu sînt încă precizate.

BIBLIOGRAFIE

1. ADAMS R. D., DENNY-BROWN D. și PEARSON C. M. — *Diseases of muscle; a study in pathology*, New York, Paul B. Hoeber, 1953.
2. ADRIAN E. D. și BRONK D. W. — *J. Physiol.*, 1929, *67* : 119.
3. ASTBURY W. T. — ed. *Proc. roy. Soc.*, 1953, *B141* : 1.
4. BENNETT H. S. și PORTER K. R. — *Amer. J. Anat.*, 1953, *93*; 61.
5. BOZLER E. — *Cold Spr. Harb. Symp.*, 1936, *4*; 260.
6. BOZLER E. — *Biol. Symp.*, 1941, *3*; 95.
7. BRADY A. J. și WOODBURY J. W. — *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1957, *65*; 687.
8. BROWN G. L. și HARVEY A. M. — *Brain*, 1939, *62*; 341.
9. BÜLBRING E. — *J. Physiol.*, 1955, *128*; 200.
10. DEL CASTILLO J. și KATZ B. — *J. Physiol.*, 1954, *124*; 560.
11. DEL CASTILLO J. și KATZ B. — *Proc. roy. Soc.*, 1957, *B146*; 339.
12. DEL CASTILLO J. și KATZ B. — *Proc. roy. Soc.*, 1957, *B146*; 369.
13. COOPER S. și ECCLES J. C. — *J. Physiol.*, 1930, *69*; 377.
14. DENNY-BROWN D. și BRENNER C. — *Arch. Neurol. Psychiat. (Chicago)*, 1944, *51*; 1.
15. DENNY-BROWN D. și PENNYBACKER J. B. — *Brain*, 1938, *61*; 311.
16. DESMEDT J. E. — *J. Physiol.*, 1953, *121*; 191.
17. ECCLES J. C. și MAGLADERY J. W. — *J. Physiol.*, 1937, *90*; 68.
18. ECCLES J. C. și SHERRINGTON C. S. — *Proc. roy. Soc.*, 1930, *B106*; 326.
19. ELFTMAN H. — *Amer. J. Physiol.*, 1939, *125*; 339.
20. ELFTMAN H. — *Biol. Symp.*, 1941, *3*; 191.

21. ENGELHARDT V. A. şi LJUBIMOVA M. N. — *Nature (Lond.)*, 1939, *144* ; 668.
22. ENGELHARDT V. A., LJUBIMOVA M. N. şi NEITINA R. A. — *C. R. Acad. Sci., U.S.S.R.*, 1941, *30* ; 664.
23. FATT P. — *Physiol. Rev.*, 1954, *34* ; 674.
24. FATT P. şi KATZ B. — *J. Physiol.*, 1951, *115* ; 320.
25. FATT P. şi KATZ B. — *J. Pysiol.*, 1952, *117* ; 109.
26. FENN W. O. — p. 447—522 în *Physical chemistry of cells and tissues*, R. Höber, Ed. Philadelphia, Blakiston, 1945.
27. GLASSER H. S. — *Physiol. Rev.*, 1930, *10* ; 35.
28. GELFAN S. — *J. Physiol.*, 1933, *80* ; 285.
29. HILL A. V. — *Proc. roy. Soc.*, 1949, *B136* ; 399.
30. HILL A. V. — *Sci. Progr.*, 1950, *38* ; 209.
31. HILL A. V. — *Lancet*, 1951, *261* ; 947.
32. HOEFER P. F. A. — *Res. Publ. Ass. nerv. ment. Dis.*, 1941, *21* ; 502.
33. HONCKE P. — *Acta physiol. scand.*, 1947, *15* (Suppl. 48) ; 1.
34. HUNT C. C. şi KUFFLER G. W. — *J. Physiol.*, 1954, *126* ; 293.
35. HUXLEY A. F. — *Progr. Biophys.*, 1957, *7* ; 257.
36. HUXLEY A. F. şi HIEDERGERKE R. — *Nature (Lond.)*, 1954, *173* ; 971.
37. HUXLEY H. E. şi HANSON J. — *Nature (Lond.)*, 1954, *173* ; 973.
38. LAMBERT E. H., UNDERDAHL L. O., BECKETT S. şi MEDEROS L. O. — *J. clin. Endocrin.*, 1951, *11* ; 1186.
39. LLOYD D. P. C. — Cap. 2 în *Howell's textbook of physiology*, ed. a 15-a, J. F. Fulton, Ed. Philadelphia, W. B. Saunders, 1946.
40. MOLL A. — *Virchow's Arch. path. Anat.*, 1886, *105* ; 466.
41. NACHMANSOHN D. — Cap. 10 în *Textbook of physiology*, ed. a 17-a ed., J. F. Fulton, ed. Philadelphia, W. B. Saunders, 1955.
42. NACHMANSOHN D. şi WILSON I. B. — p. 167—186 în *Electrochemistry in biology and medicine*, T. Shedlovsky, Ed. New-York, John Wiley & Sons, 1955.
43. RALSTON H. J., INMAN V. T., STRAIT L. A. şi SHAFFRATH M. D. — *Amer. J. Physiol.*, 1947, *151* ; 612.
44. RANSON S. W. şi DIXON H. H. — *Amer. J. Physiol.*, 1928, *86*, 312.
45. SICHEL F. J. M. şi PROSSER C. L. — *Amer J. Physiol.*, 1940, *128* ; 203.
46. TOVER S. S. — *J. Comp. Neurol.*, 1937, *67* ; 109.
47. University of California, *Fundamental studies of human locomotion and other informations relating to design of artificial limbs*, Berkeley, 1947, 2 vol.
48. VIETS H. R. şi GAMMON G. D. — eds. *Amer. J. Med.*, 1955, *19* ; 655.
49. WEBER H. H. — *Proc. roy. Soc.*, 1952, *B139* ; 512.
50. WEIDMANN S. — *J. Physiol.*, 1955, *127* ; 213.
51. WEIDMANN S. — *J. Physiol.*, 1951, *115* ; 227.
52. WOODBURY J. W. şi McINTYRE D. M. — *Amer. J. Physiol.*, 1956, *187* ; 338.
53. ZACKS S. I. — *Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.)*, 1958, *99* ; 574.

Partea a III-a

Funcţiile motorii ale sistemului nervos

Capitolul al 5-lea

Reflexele spinale şi transmisia sinaptică

Harry D. Patton

Proprietăţile sinapsei

Conducerea într-un singur sens
Descărcarea repetată
Lipsa capacităţii de transmitere corectă a frecvenţelor impulsurilor presinaptice
Susceptibilitatea faţă de asfixie, ischemie şi medicamente depresive
Latenţa sinaptică
Inhibiţia

Analiza funcţiei sinaptice

Reflexul monosinaptic
Latenţa sinaptică
Calea aferentă a reflexului monosinaptic
Distribuţia descărcării monosinaptice
Anatomia elementară a sinapsei; convergenţă şi divergenţă
Facilitarea şi ocluzia
Desfăşurarea în timp a facilitării
Inhibiţia
Facilitarea şi inhibiţia în căile multisinaptice
Inervaţia reciprocă
Potenţarea posttetanică
Înregistrarea intracelulară a neuronilor motori
Potenţialele de repaus de membrană ale neuronilor motori
Potenţialele de acţiune ale neuronilor motori
Originea undelor de vîrf ale neuronilor motori
Excitaţia sinaptică; potenţialul postsinaptic de excitaţie
Inhibiţia sinaptică centrală; potenţialul postsinaptic de inhibiţie
Sinteza mecanismelor sinaptice

Proprietăţile sinapsei

În capitolele precedente, atenţia a fost concentrată asupra proprietăţilor specifice ale axonilor şi celulelor musculare, luate ca exemple de ţesuturi excitabile. Abstracţie făcînd de detalii, aceste proprietăţi sînt *excitabilitatea* şi *conductibilitatea*. Un axon excitat răspunde prin producerea unui potenţial de acţiune, care este apoi dirijat în ambele sensuri, la distanţă de locul de excitare. Celulele excitabile individuale, indiferent

de tipul lor sau de metoda de excitare, răspund întotdeauna la excitație în modul stereotip de mai sus; nu se cunoaște nici un alt fel de răspuns. Potențialul de acțiune reprezintă astfel unicul mod de expresie posibil pentru sistemul nervos; el constituie mesajul transmis de la organul de simț la creier, dînd naștere senzației; el este mesajul transmis de la creier și măduva spinării la mușchi, dînd naștere mișcării. Într-adevăr, totalitatea senzațiilor și totalitatea acțiunilor pot fi reduse la schimburi neuronice regulat succesive între cantități infime de potasiu și cantități infime de sodiu.

Varietatea experimentală și de acțiune rezultă din canalizarea potențialelor de acțiune în interiorul sistemului nervos central și din organizarea tipurilor de descărcare a potențialului de acțiune. Tipurile de descărcare sînt determinate inițial de proprietățile organelor de simț. Mesajele care ajung la centrele senzoriale și motorii ale sistemului nervos central pot fi totuși net diferite de cele produse în organul de simț.

La vertebrate, chiar și cea mai simplă experiență și comportare își au originea în conducerea potențialelor de acțiune de-a lungul *lanțurilor* de neuroni, care sînt legate între ele prin juxtapoziția prelungirilor eferente (axonii) ale unei celule la corpul sau dendritele altei celule. O astfel de legătură dintre celulele nervoase se numește *sinapsă*. În ultima jumătate a secolului trecut, unii histologi au susținut că sistemul nervos reprezintă un sincițiu și că celulele nervoase sînt unite între ele în regiunea sinaptică prin prelungiri protoplasmatice. Știm astăzi în mod amănunțit din studiile lui Ramón y Cajal că neuronii reprezintă unități individuale și că sinapsa este o regiune de „contiguitate", nu de „continuitate" protoplasmatică. Acest fapt este foarte important, deoarece denotă că conducerea prin intermediul lanțurilor de neuroni este discontinuă și că, în consecință, mesajul poate fi fundamental modificat la nivelul fiecărei legături sinaptice. În dreptul sinapsei, impulsul presinaptic dă naștere unui proces distinct, care poate fi numit provizoriu *procesul de transmisie* și care generează o nouă acțiune în neuronul postsinaptic.

Capitolul de față se ocupă în primul rînd de natura acestui proces de transmisie și de influența sa asupra mesajelor sistemului nervos central.

Unele proprietăți speciale ale sinapselor vor fi enumerate succint înainte de a studia amănunțit funcția sinaptică.

1. *Conducerea într-un singur sens.* Spre deosebire de potențialele de acțiune dintr-o fibră nervoasă, care sînt dirijate în ambele sensuri, potențialele de acțiune dintr-un lanț de neuroni sînt dirijate într-un singur sens. De exemplu, informațiile potențialului de acțiune elaborate într-o rădăcină dorsală pot fi transmise, în măduva spinării, la celulele nervoase cu care fibrele radiculare formează o legătură sinaptică, după aceea la alte celule nervoase și apoi, prin intermediul axonilor lor, la rădăcina anterioară. Pe de altă parte, impulsurile formate într-o rădăcină anterioară, deși traversează axonii și probabil o parte a pericarionului și a dendritelor neuronilor motori, nu dau naștere unor potențiale de acțiune în terminațiile nervoase care formează legături sinaptice cu acești neuroni. Sinapsa constituie o „valvă cu sens unic", care determină sensul transmisiei.

2. *Descărcarea repetată.* O fibră nervoasă răspunde de regulă numai o singură dată la un stimul scurt unic. O descărcare unică sincronă de impulsuri transmisă prin intermediul unei căi presinaptice la un neuron produce frecvent, dar nu întotdeauna, o declanșare bruscă sau o serie de unde de vîrf („spike") în neuronul postsinaptic. Frecvența descărcării postsinaptice variază de regulă în timpul declanșării, dar poate atinge, pentru scurte pe-

rioade de timp, 500—1 000 de impulsuri pe secundă. Descărcarea repetată este una din modalităţile prin care activitatea nervoasă se amplifică la nivelul sinapsei.

3. *Lipsa capacităţii de transmitere corectă a frecvenţelor impulsurilor presinaptice.* Cînd o fibră nervoasă este excitată în mod repetat, fiecare stimul dă naştere unui potenţial de acţiune, afară de cazul cînd intervalul dintre excitaţii este mai mic decît perioada refractară. Deci starea refractară este unicul factor care limitează semnalizarea corectă a frecvenţei excitării. Totuşi, într-un lanţ de neuroni, neuronul postsinaptic poate să nu răspundă la fiecare impuls dintr-o serie de impulsuri presinaptice repetate. De exemplu, dacă calea presinaptică este excitată de 20 de ori pe secundă, neuronul postsinaptic poate răspunde numai la primul impuls care soseşte la el. În general, cu cît lanţul este mai lung (adică cu cît numărul de sinapse este mai mare), cu atît capacitatea sa de a transmite corect frecvenţele impuse este mai redusă. Evident, în cazul unui astfel de ritm de stimulare, adaptarea la frecvenţă nu este limitată de perioada refractară a neuronului postsinaptic, deoarece descărcarea repetată ca răspuns la un unic impuls presinaptic denotă că celula este capabilă să genereze impulsuri într-un ritm mergînd pînă la acela de un impuls pe milisecundă. Unele indicaţii pledează pentru faptul că un blocaj de înaltă frecvenţă are loc în terminaţiile presinaptice fine. Semnificaţia specială a acestei proprietăţi a sinapselor constă în aceea că aspectele în timp ale descărcării produse în calea presinaptică se modifică în mod caracteristic pe măsura străbaterii sinapselor succesive ale unui lanţ de neuroni.

4. *Susceptibilitatea faţă de asfixie, ischemie şi medicamente depresive.* Sinapsa reprezintă o regiune de securitate redusă, iar transmisia poate fi uşor blocată. O fibră nervoasă va continua să transmită impulsurile timp de multe minute după oprirea inimii, dar transmisia sinaptică încetează mult mai devreme. În general, lanţurile neuronice lungi cu sinapse multiple sînt mai uşor blocate decît lanţurile mai scurte şi mai simple. Eficienţa anestezicelor generale se datoreşte în mare măsură capacităţii lor de a bloca transmisia sinaptică. Mişcarea reflexă, senzaţia şi conştiinţa sînt abolite, în timp ce excitabilitatea trunchiurilor nervoase nu este deloc atinsă, fapt demonstrat prin contracţia vie a muşchiului în cazul excitării directe a nervului motor.

5. *Latenţa sinaptică.* Conducerea de-a lungul axonilor este continuă şi neîntreruptă, ritmul conducerii fiind determinat de diametrul axonilor. Procesul de transmitere sinaptică necesită un interval definit de timp. Timpul de conducere printr-un lanţ neuronic este în consecinţă mai mare decît suma timpilor de conducere axonică, discordanţă care se măreşte în raport cu numărul sinapselor lanţului neuronic.

6. *Inhibiţia.* La nivelul unor sinapse, consecinţa activităţii presinaptice nu este excitaţia, ci scăderea activităţii în neuronul postsinaptic. Această proprietate importantă, precum şi mecanismul ei vor fi discutate amănunţit mai departe.

Analiza funcţiei sinaptice

Reflexul monosinaptic [25]. Pentru a studia proprietăţile sinaptice este, fără îndoială, de dorit să alegem un sistem monosinaptic simplu, adică un sistem cu o singură sinapsă. Ganglionul simpatic îndeplineşte această condiţie şi reprezintă un model sinaptic satisfăcător pentru studii calitative. Din punct de vedere cantitativ însă, sinapsele periferice ale ganglionilor sînt întrucîtva diferite de sinapsele centrale ale creierului şi măduvei spinării; de exemplu, latenţa la nivelul unei sinapse simpatice este de 4—10 ori mari mare decît la nivelul unei sinapse centrale. De asemenea, unul din procesele sinaptice importante, inhibiţia, este fie slab dezvoltat, fie complet absent în sinapsele ganglionare. Din aceste motive, sinapsele

formate între fibrele aferente ale rădăcinilor posterioare şi neuronii motori vor fi utilizate ca modele de sinapse în cadrul discuţiei noastre.

Figura 69 reprezintă traiectul intramedular al fibrelor rădăcinilor dorsale care pătrund în măduva spinării, aşa cum a fost pus în evidenţă prin coloranţi argentafini. Unele fibre aferente (*a*) pătrund neîntrerupt prin

Fig. 69. — Distribuţia colateralelor aferente primitive în secţiunea transversală a măduvei spinării. La dreapta, colateralele *C* şi *c* se îndreaptă spre cornul posterior şi substanţa gelatinoasă Roland. *a* — colaterale motorii reflexe care se extind spre cornul anterior (*B*); *b* — colaterale spre nucleul intermediar Cajal. La stînga, colaterale dense (A) spre nucleul intermediar. (După Cajal, *Histologie du système nerveux*, Paris, Maloine, 1909).

substanţa cenuşie pentru a se termina în neuronii motori ai cornului anterior (*B*). Astfel de arcuri reflexe sînt *monosinaptice*. Alte fibre aferente (*b*, *c*) se termină în neuronii din regiunea dorsală şi cea intermediară a substanţei cenuşii. Deşi nu se vede în figură, axonii acestor neuroni se îndreaptă, la rîndul lor, spre alţi neuroni intermediari sau spre neuronii motori, pentru a completa circuitul prin măduva spinării. Astfel de arcuri reflexe sînt *multisinaptice*, iar impulsurile dirijate prin acestea ajung la neuronul motor numai după trecerea printr-unul sau mai mulţi *interneuroni* sau *neuroni de legătură*, denumire generică folosită pentru celulele situate între neuronii aferenţi primari şi neuronul motor final. Diferenţa dintre arcurile monosinaptice şi cele multisinaptice este explicată prin reprezentarea diagramatică din fig. 70.

Din fericire, arcurile monosinaptice şi cele multisinaptice pot fi diferenţiate funcţional. În experienţe de tipul celor reprezentate în fig. 71, electrozii de stimulare (*S*) sînt aplicaţi pe o rădăcină posterioară în apropierea locului de pătrundere a acesteia în măduva spinării, iar electrozii de înregistrare (*R*) sînt fixaţi pe porţiunea proximală a segmentului radicular anterior corespunzător, în scopul înregistrării descărcării reflexe emergente. O excitaţie minimă a rădăcinii dorsale (traseul *C*) provoacă o descărcare mică a rădăcinii anterioare, care începe la aproximativ 3 milisec. după excitaţie. Cînd intensitatea stimulului se măreşte (*D—I*), amplitudinea părţii sincrone precoce a descărcării (desemnată cu *a* în traseul *E*) creşte rapid pînă la o valoare maximă (*E*), care nu este mărită prin creşterile ulterioare ale intensităţii excitaţiei (*F—I*). Partea asincronă

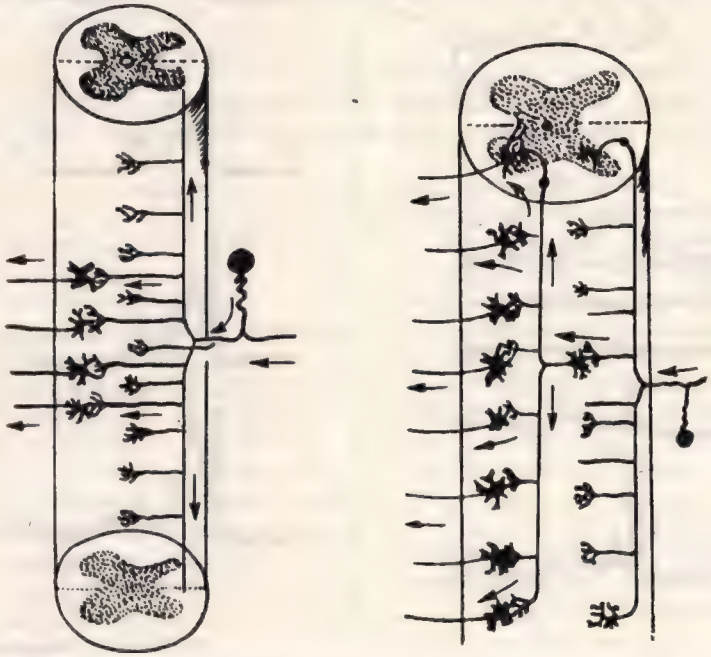


Fig. 70. — Diagrama mecanismului reflex circumscris al lui Cajal *(stînga)*, care arată legătura directă dintre colateralele aferente şi neuronii motori, şi a mecanismului reflex difuz al lui Cajal *(dreapta)*, în care un interneuron este intercalat între fibrele aferente şi neuronii motori. (După Cajal, *Histologie du système nerveux*, Paris, Maloine, 1909).

tardivă a descărcării (desemnată cu *b* în traseul *E*) creşte mai încet o dată cu mărirea intensităţii excitaţiei, însă continuă să crească după ce descărcarea iniţială a atins o amplitudine stabilă. O ipoteză raţională este aceea că unda de vîrf ascuţită precoce reprezintă un reflex de descărcare a unui neuron motor, provocat prin arcuri spinale monosinaptice, în timp ce undele asincrone tardive rezultă din excitarea neuronilor motori pe căi multisinaptice, ceea ce are ca urmare latenţe sinaptice repetate.

De fapt discordanţa în ceea ce priveşte aspectul descărcării precoce şi tardive poate fi în parte pusă pe seama diferenţei de volum dintre

fibrele aferente care mediază aceste descărcări, cele responsabile pentru descărcarea precoce fiind mai mari şi deci conducînd impulsurile cu mai multă rapiditate. Această diferenţă este presupusă pe baza observaţiei că descărcarea precoce creşte mai rapid în cazul unor intensităţi de excitaţie

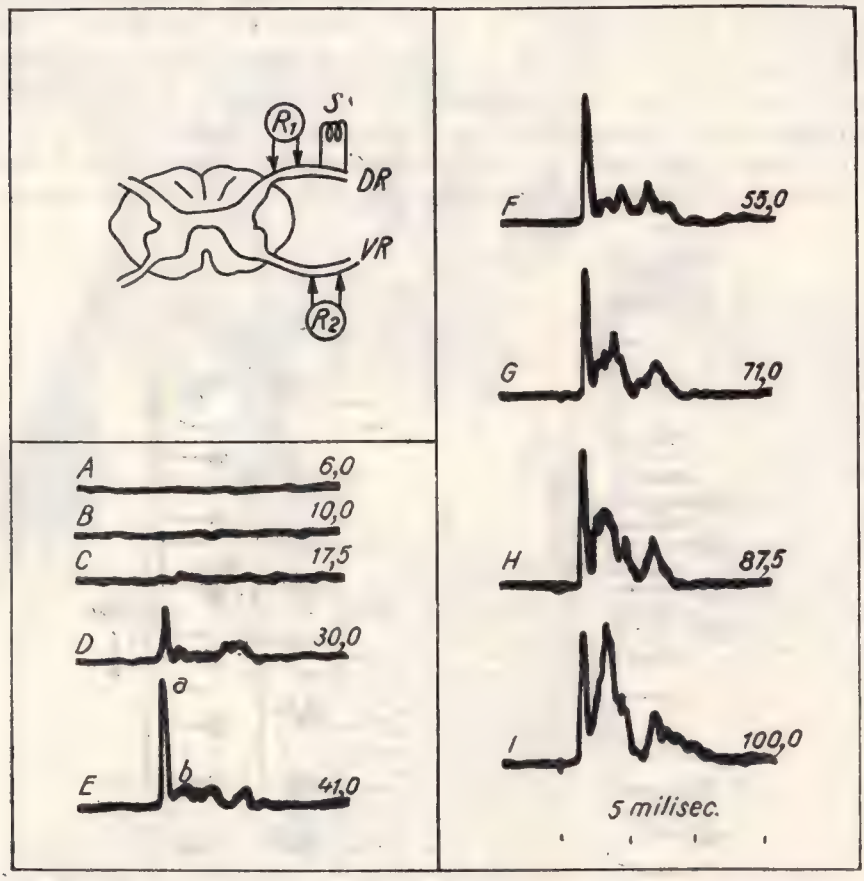


Fig. 71. — Descărcări spinale reflexe faţă de excitaţii de intensitate diferită ale rădăcinii posterioare. S-au aplicat excitaţii unice pe rădăcina posterioară (*DR*) cu ajutorul electrozilor de stimulare (*S*). Electrozii R_1 au înregistrat potenţialul de acţiune al rădăcinii posterioare; electrozii R_2 aplicaţi pe rădăcina anterioară (*VR*) au înregistrat descărcarea reflexă rezultantă. Traseele *A—I* prezintă descărcările reflexe la nivelul R_2 pe măsura creşterii progresive a intensităţii excitaţiei. Numerele de la dreapta traseelor, provenite din înregistrarea R_1, indică numărul de fibre aferente excitate, exprimate ca un procentaj al conţinutului total de fibre al rădăcinii posterioare. În *E*: *a* — descărcarea monosinaptică; *b* — descărcările multisinaptice. (După Lloyd, *J. Neurophysiol.*, 1943, *6*: 111).

scăzute, adecvate numai pentru fibre radiculare posterioare cu conducere rapidă, în timp ce descărcările tardive cresc în cazul unor intensităţi de excitaţie mai mari. Diferenţele de durată datorite conducerii aferente sînt mici cînd distanţa conducerii este micşorată prin aplicarea electrozilor

de stimulare imediat lîngă măduva spinării; cînd însă se creează condiţiile necesare pentru diferenţe de conducere, latenţa centrală a descărcării tardive rămîne considerabil mai lungă decît aceea a descărcării precoce. Astfel ipoteza iniţială că descărcarea tardivă este dirijată prin lanţuri mai complexe decît acelea care mediază descărcarea precoce rămîne plauzibilă.

Latenţa sinaptică [22, 25]. Pentru a dovedi că descărcarea precoce este monosinaptică, este însă necesar o măsurare independentă a duratei latenţei sinaptice. O valoare aproximativă este obţinută prin experienţa ingenioasă a lui Renshaw, prezentată în fig. 72. Electrozii aplicaţi pe rădăcina anterioară înregistrează descărcarea neuronilor motori provocată prin stimularea cu ajutorul electrozilor introduşi în substanţa cenuşie intermediară a măduvei spinării, în regiunea ocupată exclusiv de elemente presinaptice ale neuronilor motori. Stimulii slabi nu declanşează aici un răspuns (traseul *a*). Stimulii întrucîtva mai puternici (traseele *b* şi *c*) provoacă după 1,0 milisec. răspunsul desemnat cu litera *s*. În cazul unei excitaţii mai puternice, apare o descărcare suplimentară şi mai precoce (0,2 milisec.), *m* (traseul *d*); pe măsură ce *m* creşte paralel cu creşterea intensităţii stimulului, descărcarea *s* devine corespunzător mai mică (traseele *e* şi *f*).

Interpretarea evidentă a acestei experienţe este aceea că excitaţiile slabe stimulează numai elementele presinaptice din vecinătatea electrozilor şi că aceste elemente activează apoi pe cale sinaptică neuronii motori, dînd naştere la descărcarea *s*. Printr-o excitaţie mai puternică însă, se propagă spre cornul anterior o cantitate de curent suficientă pentru a excita direct unii neuroni motori, producînd descărcarea mai precoce *m* (fig. 72 *B*). Dat fiind că prin excitarea directă neuronii motori devin refractari, impulsurile interneuronale dirijate îi găsesc pe aceştia în stare de inexcitabilitate şi, ca atare, pe măsură ce descărcarea *m* se măreşte o dată cu aplicarea de stimuli mai puternici, descărcarea *s* diminuează ca amplitudine. Urmează că diferenţa de latenţă între descărcarea *m* şi *s* permite o evaluare a latenţei sinaptice. Natura acestei latenţe nu este pe deplin înţeleasă. După cum s-a putut stabili în această experienţă, latenţa cuprinde timpul de conducere în terminaţiile presinaptice fine, plus latenţa sinaptică reală, adică intervalul dintre sosirea unei descărcări presinaptice sincrone la neuronul motor şi depolarizarea neuronului motor pînă la pragul de excitaţie.

În experienţa prezentată în fig. 72, intervalul *m—s* este de 0,8 milisec. Într-o serie de astfel de experienţe, intervalul a variat între 0,7 şi 0,9 milisec. [25]. Cînd măduva spinării a fost excitată aproximativ la 3 milisec. după o descărcare a rădăcinii posterioare, intervalul s-a redus la 0,5—0,7 milisec. Latenţa centrală a transmisiei printr-o singură sinapsă spinală este aşadar de 0,5—0,9 milisec. Latenţe comparabile au fost măsurate pentru transmisia monosinaptică prin nucleul oculomotor [22], corpul geniculat extern [1] şi nucleul cohlear [14].

Prin măsurarea valorii latenţei sinaptice, ipoteza că descărcarea reflexă precoce este monosinaptică poate fi verificată în mod riguros. Fig. 73 *b* prezintă descărcarea rădăcinii anterioare provocată de o excitaţie a rădăcinii posterioare respective. Această descărcare începe la 1,05 milisec. după excitaţie. Traseul superior, desemnat cu *a*, prezintă răspunsul înregistrat în zona de intrare a rădăcinii posterioare; latenţa, de 0,30 milisec. (măsurată la punctul unde deflecţia pozitivă revine spre linia bazală), ne

dă timpul de conducere în rădăcina posterioară. Latența descărcării *m* în traseul *c* (0,10 milisec.) ne dă timpul de conducere eferentă în axoni. Latența centrală a descărcării reflexe în această experiență este așadar 1,05—0,30—0,10 = 0,65 milisec. În alte experiențe, latențele măsurate în mod asemănător s-au situat între 0,65 și 0,90 milisec., în cazul cînd măduva

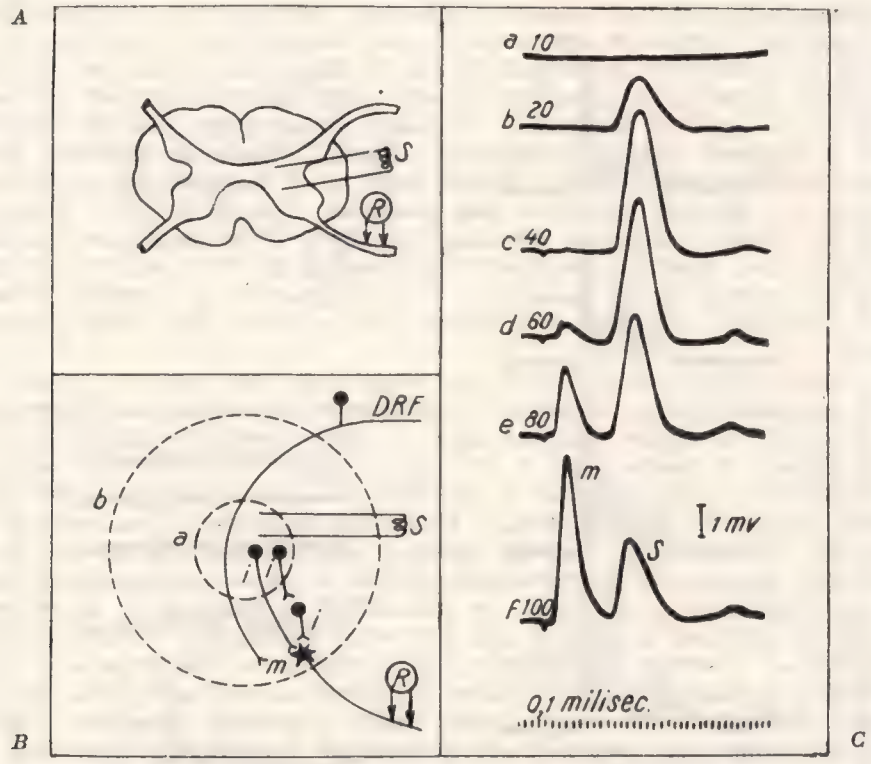


Fig. 72. — Măsurarea latenței sinaptice în măduva spinării. A — dispozitivul electrozilor de stimulare (*S*) și de înregistrare (*R*). *B* — interpretarea diagramatică a traseelor în *C*. *C* — răspunsurile în cazul creșterii intensității excitației (indicate prin numerele de deasupra traseelor). În *B* numai fibrele rădăcinii posterioare (*DRF*) și interneuronii *(i)* din interiorul cercului punctat *a* au fost excitați printr-un stimul slab; calea cea mai scurtă spre *R* a inclus așadar o singură sinapsă și a rezultat un răspuns latent indicat prin *s* în *C*, *b—f*. În cazul unui stimul puternic au fost excitate elementele situate în interiorul cercului punctat *b*; acestea au cuprins cîțiva neuroni motori *(m)*, a căror descărcare a dat naștere la *m* în *C*, *d—f*. Diferența de latență între *m* și *s* (cca. 0,8 milisec.) reprezintă durata aproximativă a latenței sinaptice. (După Renshaw, *J. Neurophysiol.*, 1940, *3*: 373).

spinării era în stare de repaus și între 0,5 și 0,7 milisec., dacă reflexul era condiționat de un impuls premergător aplicat pe rădăcina posterioară. Deoarece aceste latențe sînt prea scurte pentru a permite mai mult decît o latență sinaptică, se poate trage concluzia că descărcarea reflexă precoce este monosinaptică, așa cum s-a afirmat inițial.

Calea aferentă a reflexului monosinaptic. Descărcarea reflexă monosinaptică, provocată de excitaţia rădăcinii posterioare, ne oferă un model satisfăcător pentru studiul anumitor proprietăţi sinaptice. Pentru unele experienţe însă, descărcarea multisinaptică tardivă reprezintă un factor discutabil. După cum se vede în fig. 71, o activitate multisinaptică oare-

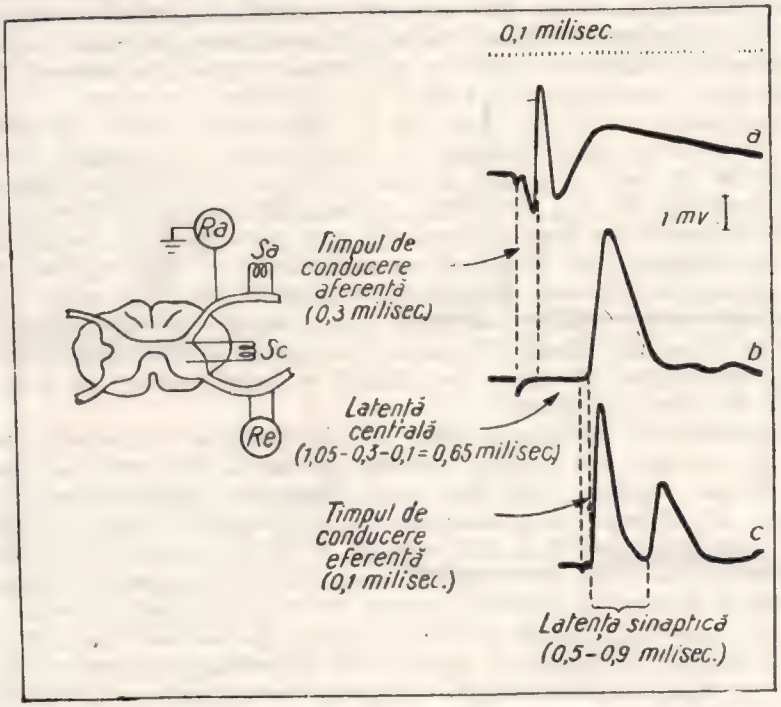


Fig. 73. — Prezentarea unui reflex monosinaptic. Dispozitivul electrozilor de stimulare şi de înregistrare se vede la stînga. *a* — răspunsul înregistrat în *Ra* după stimularea în *Sa*; *b* — răspunsul reflex în *Re* după stimularea în *Ra*; *c* — răspunsul în *Re* după stimularea în *Sc*, ca în fig. 72. Scăzînd timpul de conducere aferentă (dedus din *a*) şi timpul de conducere eferentă (din *c*) din latenţa reflexului în *b*, obţinem latenţa reflexă centrală de 0,65 milisec., care se situează în cadrul latenţei sinaptice unice derivate din intervalul *m—s* în *c* şi în fig. 72. (După Renshaw, *J. Neurophysiol.*, 1940, *3*: 373).

care, sumată cu descărcarea monosinaptică, este evidentă chiar şi în cazul unor excitaţii de intensitate foarte slabă ale rădăcinii posterioare, fenomen care sugerează o considerabilă depăşire în ce priveşte dimensiunile fibrelor rădăcinii posterioare care mediază reflexele monosinaptice şi multisinaptice. Totuşi, aşa cum arată numerele din dreapta traseelor, gradul de creştere a celor două tipuri de reflexe, o dată cu mărirea impulsurilor trimise la rădăcina posterioară, este net diferit. Descărcarea monosinaptică este maximă, cînd impulsul rădăcinii posterioare reprezintă numai 41% din cifra maximă. Restul de 59% din fibrele rădăcinii posterioare, care constituie un grup cu un diametru mai mic, nu aduc nici o contribuţie la creşterea descărcării monosinaptice, dar participă în mare măsură la arcurile

multisinaptice responsabile pentru undele tardive. Această succesiune presupune că reflexul monosinaptic este mediat exclusiv de un grup restrîns de fibre aferente mari, pe cînd în formarea arcurilor multisinaptice au rol fibrele mai mici.

Am menţionat mai înainte (capitolul al 3-lea) că examenul structurii fibrelor nervilor periferici „demotorizaţi", adică ale nervilor în care axonii motori au degenerat în urma rizotomiei anterioare (secţiune radiculară), arată că nervii muşchilor conţin în mod caracteristic o acumulare de fibre mari aferente, desemnate ca grupul I, ale căror dimensiuni se situează între aproximativ 12 şi 21 μ (vezi fig. 37, linia groasă). Astfel de fibre mari lipsesc în cazul nervilor cutanaţi, în care fibrele cu diametrul maxim au dimensiunile de 6—12 μ şi sînt desemnate ca grupul al II-lea (linia subţire şi zona haşurată din fig. 37). Fibre aferente din grupul al II-lea se găsesc şi în nervii muşchilor, însă în proporţie mai mică decît în nervii cutanaţi. O a treia categorie de fibre, ale căror dimensiuni sînt cuprinse între 1 şi 6 μ (grupul al III-lea), se găseşte în ambele tipuri de nervi. În afară de aceasta, ambele tipuri conţin un mare număr de fibre demielinizate (grupul al IV-lea sau fibrele *C*). Acest ultim grup nu este indicat în fig. 37, deoarece numărarea fibrelor a fost făcută în nervi coloraţi cu acid osmic, care este un colorant mielinic.

Deosebirea de constituţie între fibrele aferente ale nervilor cutanaţi şi cele ale nervilor din muşchi, asociată cu faptul pe care-l cunoaştem că numai fibrele aferente cele mai mari formează legături monosinaptice, sugerează că reflexele monosinaptice îşi au originea în nervii musculari. Fig. 74 confirmă acest fapt. Atît traseul *A*, cît şi traseul *B* au fost înregistrate la prima rădăcină sacrată anterioară. În *A*, excitaţia a constat într-un stimul maxim al capătului central al nervului gastrocnemian secţionat; în *B*, impulsul aferent şi-a avut originea într-un nerv cutanat, nervul sural. Răspunsul la impulsul aferent ale muşchiului gastrocnemian este aproape în totalitate monosinaptic şi poate deveni chiar complet monosinaptic prin adaptarea excitaţiei la intensităţile care activează exclusiv grupul I de fibre. Pe de altă parte, descărcarea care rezultă din impulsul aferent sural are un caracter exclusiv multisinaptic. Mai mult decît atît, cercetarea sistematică cu ajutorul diferiţilor nervi a impulsului aferent denotă că această constatare poate fi generalizată şi că reflexe exclusiv monosinaptice pot fi provocate prin excitaţia fibrelor aferente din grupul I ale oricărui nerv muscular, în timp ce o excitaţie slabă sau puternică a nervilor cutanaţi provoacă o descărcare reflexă exclusiv multisinaptică.

Distribuţia descărcării monosinaptice. Experienţele de felul celor descrise în capitolul precedent stabilesc clar originea aferentă a reflexelor monosinaptice, însă nu arată distribuţia periferică a descărcării reflexe, deoarece înregistrările sînt efectuate la nivelul rădăcinii anterioare, care inervează mulţi muşchi. Pentru a determina care sînt muşchii „vizaţi" de o descărcare monosinaptică provocată prin excitaţia fibrelor aferente din grupul I ale unui nerv muscular, este necesar să lăsăm intactă rădăcina anterioară şi să aplicăm electrodul de înregistrare pe diferiţi nervi periferici care inervează alţi muşchi. Cînd se efectuează o asemenea experienţă, descărcarea monosinaptică, atît de evidentă în înregistrările la nivelul rădăcinii anterioare, nu poate fi decelată în nici unul din aceşti nervi periferici. Această constatare denotă că descărcarea monosinaptică se întoarce numai la muşchiul în care îşi are originea impulsul aferent.

Faptul că o descărcare monosinaptică interesează de fapt fibrele eferente ale nervului muscular în care își are originea descărcarea aferentă, este indicat de experiența prezentată în fig. 75. Pentru a obține traseul *A*, atît electrozii de stimulare, cît și cei de înregistrare au fost aplicați pe nervul tibial, toate conexiunile centrale cu măduva spinării fiind intacte. Excitația de o intensitate corespunzătoare grupului I a provocat desigur în nerv un potențial de acțiune compus. Deoarece distanța de conducere între electrozii de stimulare și cei de înregistrare a

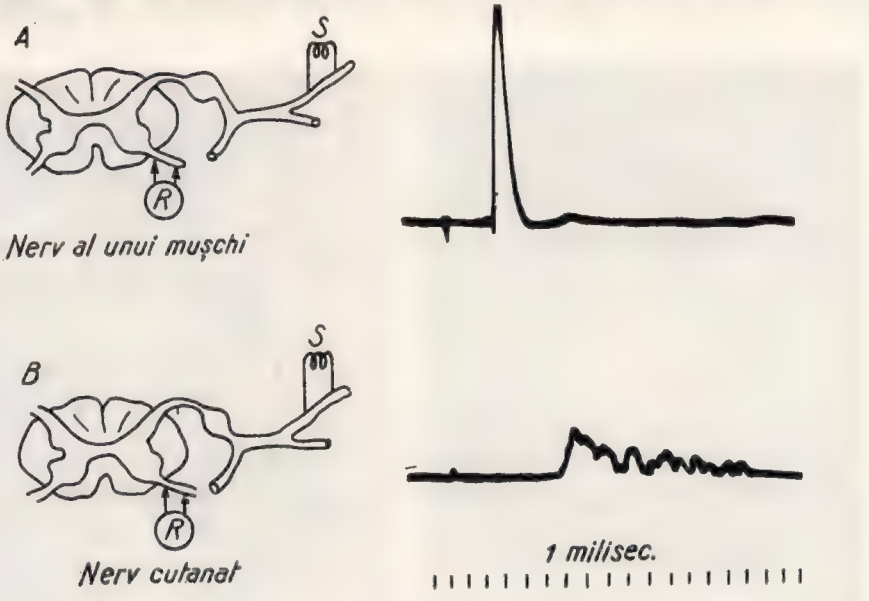


Fig. 74. — Răspunsuri aferente de origine diferită. A — descărcare reflexă, aproape exclusiv monosinaptică, provocată de impulsuri aferente slabe în nervul gostrocnemian. *B* — răspuns reflex exclusiv multisinaptic, provocat prin stimularea fibrelor aferente ale nervului sural. (După Lloyd, *J. Neurophysiol.*, 1943, *6:* 111).

fost mică, acest potențial de acțiune compus a fuzionat cu artefactul de excitație. Mai tîrziu însă s-a produs o altă deflecție care era în mod evident de origine reflexă, deoarece a fost abolită prin rizotomia posterioară (vezi traseul *B*). Dacă se creează condiții pentru conducerea aferentă și eferentă, atunci latența centrală redusă a descărcării reflexe arată că este vorba de o descărcare monosinaptică. *Descărcarea monosinaptică revine astfel la nervul muscular stimulat, și numai la acesta, cu excepția unor condiții speciale.*

Distribuția periferică a unei descărcări reflexe multisinaptice provocată prin excitația fibrelor aferente din grupele a II-a și a III-a, atît ale nervilor musculari, cît și ale nervilor cutanați, care inervează un membru, este mult mai difuză; astfel de descărcări pot fi decelate în fibrele motorii care inervează mulți mușchi ai membrelor. Totuși, descărcările multisinaptice nu activează fără deosebire toți mușchii unui membru. Testări sistematice scot în evidență faptul că *la extremitatea homolaterală, des-*

cărcările multisinaptice sînt distribuite aproape exclusiv la mușchii flexori; mușchii extensori primesc în cel mai bun caz numai părți neglijabile din descărcarea multisinaptică. Alte detalii cu privire la distribuția reflexă multisinaptică vor fi date în capitolul următor.

Anatomia elementară a sinapsei; convergență și divergență. În această privință este utilă o cercetare mai aprofundată a organizării structurale a sinapselor spinale. Fig. 76 ne arată aspectul unor neuroni motori recent recoltați, necolorați, izolați din măduva spinării de om. Corpul ce-

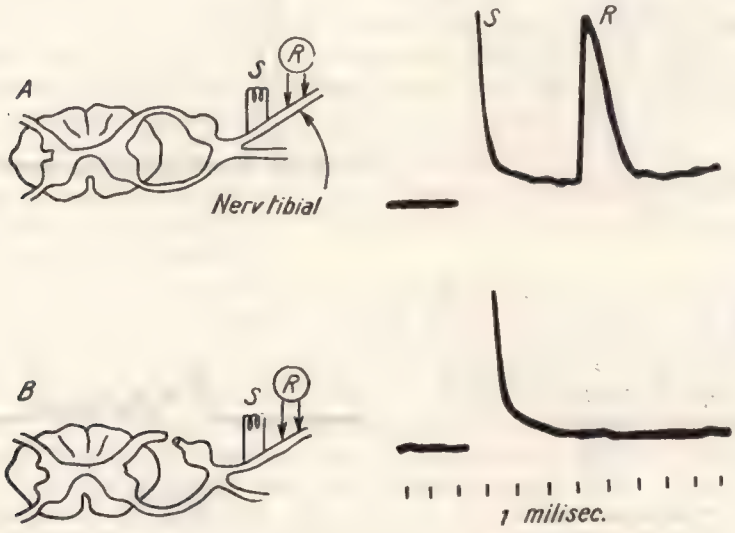


Fig. 75. — Experiență care dovedește că descărcarea reflexă monosinaptică interesează axonii eferenți ai nervului în care își are originea impulsul aferent. A — răspunsurile înregistrate în *R* la *stînga* consecutiv unei excitații slabe aplicate în *S*, pentru același nerv. *Dreapta, S* — artefact de excitație și potențial de acțiune compus al nervului; *R* — descărcarea reflexă monosinaptică. *B* — după rizotomia posterioară, răspunsul *R* este absent; *R* este deci reflex. (După Lloyd, *J. Neurophysiol.*, 1943, *6*: 293).

lular (denumit uneori *somă* sau *pericarion)* are de regulă un diametru de 70 μ, este de formă poligonală neregulată și are o serie de prelungiri. Prelungirile inițial groase (5—10 μ), care se ramifică și se subțiază spre vîrf, sînt *dendritele.* Dendritele se pot întinde pe o lungime de 1 mm înainte de a se ramifica în ramuri mici imperceptibile. Axonul își are originea în *discul axonic* de formă conică, iar *segmentul* său *inițial* prezintă o constricție. Dincolo de segmentul inițial, la o distanță de aproximativ 50—100 μ de la corpul celular, axonul crește în diametru, își formează o teacă de mielină și pătrunde din măduva spinării în rădăcina anterioară. Axonul poate fi delimitat de dendrite prin diametrul său uniform

(cu excepţia constricţiei segmentului iniţial) şi prin numărul redus de ramuri. Unii axoni trimit ramuri în măduva spinării; acestea pornesc din fibra de origine în unghi drept, se curbează în sens posterior intrînd în substanţa cenuşie şi se termină la nivelul interneuronilor. Aceste ramuri sînt denumite *colateralele recurente* ale axonilor.

Dacă neuronii motori sînt coloraţi cu coloranţi bazici (albastru de toluidină, tionină, albastru de metilen), se observă că citoplasma care înconjură nucleul rotund, situat central, este plină cu granule, cunoscute sub numele de *corpusculii Nissl* sau *corpusculii tigroizi.* Se consideră că

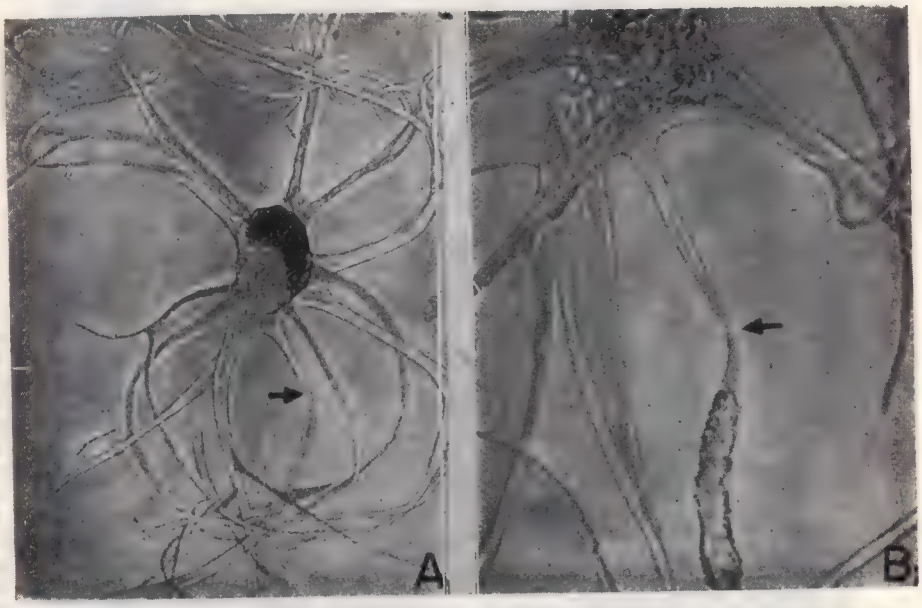


Fig. 76. — Neuroni motori umani izolaţi. Săgeţile indică axoni; celelalte prelungiri sînt dendrite. *La dreapta* — segmentul iniţial al axonului este lipsit de teaca mielinică, care începe imediat distal faţă de constricţia axonului, indicată prin săgeată. (După Chu, *J. Comp. Neurol.*, 1954, *100*: 381).

aceste structuri nu există în discul axonului şi în axon, dar ele sînt prezente în dendrite, cel puţin în porţiunea proximală mai groasă a trunchiului lor. Corpusculii Nissl sînt nucleoproteine şi suferă modificări importante în cazul lezării celulelor, de exemplu în cazul secţionării axonului.

Pe preparatele de măduvă a spinării colorate argentafin, pot fi observate terminaţiile fibrelor presinaptice la nivelul neuronilor motori (fig. 77). Ramurile terminale ale fibrelor presinaptice sînt fine şi sinuoase, ele se termină atît la nivelul dendritelor, cît şi al corpului celular prin expansiuni mici (de aproximativ 1 μ), rotunde sau ovale, cunoscute sub diverse nume, ca *butoni sinaptici, butoni terminali* sau *picioare terminale.* Pe corpul celular butonii sînt deosebit de abundenţi; dendritele sînt de asemenea acoperite cu butoni, însă densitatea acestora se reduce pe măsură ce dendrita se divide în ramuri terminale fine. S-a

apreciat că pînă la 40% din membrana somei şi dendritelor este acoperită cu butoni. Discul axonic şi segmentul iniţial fără mielină al axonului sînt prevăzute cu un număr redus de butoni sinaptici.

Nu toate sinapsele sistemului nervos central sînt prevăzute cu butoni. Astfel de fibre lipsite de butoni sînt fibrele care se termină la celulele coloanei Clarke; ele se divid într-o serie de plăcuţe care se aplică direct pe soma şi pe dendrite. Fibrele lemniscului median, care se termină în nucleii de legătură ai talamusului, se divid într-un mănunchi stufos rotund în jurul celulelor. Multe legături sinaptice ale scoarţei cerebrale sînt realizate prin terminaţii libere, fără nuclei sau butoni specializaţi. Celulele Purkinje din

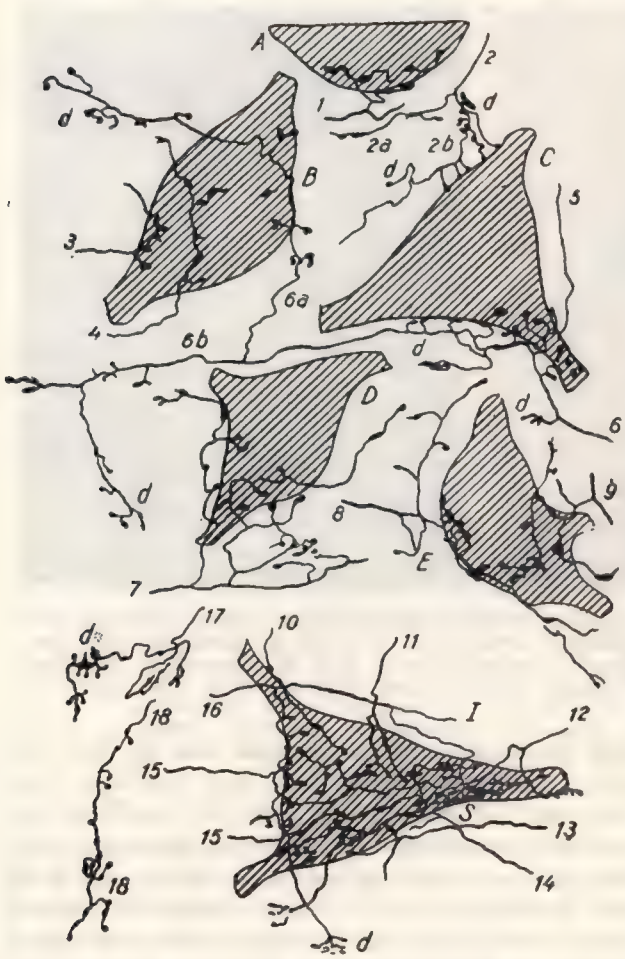


Fig. 77. — Sinapsele neuronilor motori (A—E) şi ale unui interneuron mare (I) din măduva spinării. 1—18 — fibrile presinaptice care trimit butoni sinaptici spre unele celule; *d* — butoni sinaptici în contact cu dendritele. A se observa că fibra *6* inervează atît celula *B*, cît şi celula *C divergentă* şi că mai multe fibre inervează fiecare celulă *convergentă*. (După Lorente de Nó, *J. Neurophysiol.*, 1938, *1*: 195).

scoarţa cerebeloasă primesc terminaţii „în paner", care se mulează pe soma. Aceste celule primesc de asemenea fibre agăţătoare, care merg paralel şi sînt în contact cu arborele dendritic larg ramificat, asemănător viţei de vie pe un arac. Fibrele agăţătoare şi glomerulii olfactivi sînt exemple de *sinapse axodendritice*, spre deosebire de sinapsele *axosomatice* (terminaţiile „în paner") şi *axodendrosomatice* (neuron motor, neuron cortical, coloana Clarke).

Imaginea la microscopul electronic a structurii fine a butonilor sinaptici este prezentată în fig. 78. Joncțiunea dintre butoni și celula postsinaptică este indicată de săgeată. Atît butonul, cît și celula sînt înconjurate de membrane continue, cu o grosime de aproximativ 50 Å. Butonul

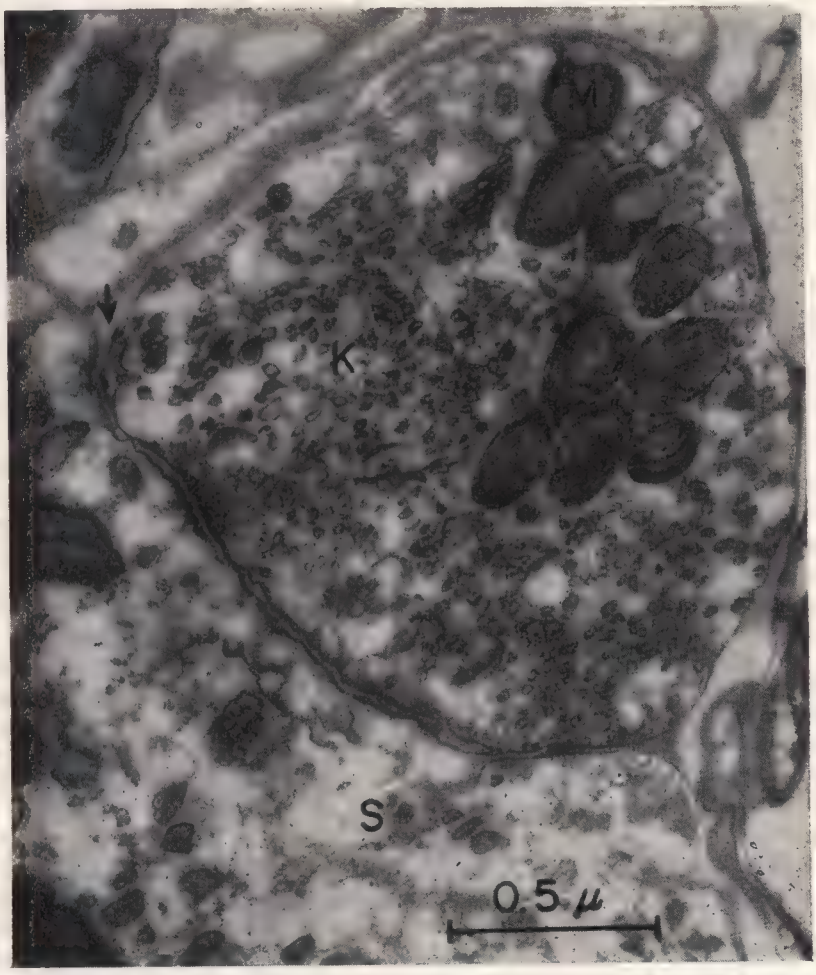


Fig. 78. — Imaginea sinapsei unui neuron motor la microscopul electronic. K — butonul sinaptic care conține mitocondria (*M*) și profilurile rotunde ale mai multor vezicule sinaptice mici. *S* — corpul neuronului motor. Săgeata indică lacuna sinaptică. Mărire de 65 000 de ori. (După Palay, *Exp. Cell. Res.*, 1958, *Supl.* 5 : 275).

pare să formeze un ușor intrînd în celulă. Între cele două membrane există un spațiu luminos, lat de aproximativ 200 Å ; acesta este lacuna sinaptică. Pe lîngă 9 mitocondrii lamelare, butonul conține o mulțime de formații rotunde (aproximativ 200—600 Å), denumite vezicule sinaptice.

Se presupune că veziculele conţin substanţe chimice importante pentru transmisia sinaptică.

Este un fapt stabilit că multiplii butoni ai unui singur neuron motor îşi au originea în numeroase fibre aferente diferite. Neuronii motori constituie astfel o *cale finală comună* spre care converg multe fibre presinaptice. Există motive să presupunem că mulţi butoni trebuie activaţi în decursul unei perioade scurte pentru a da naştere unui impuls în neuronul motor. Incitaţia rezultă aşadar din activitatea aproape sincronă a unui mare număr de fibre aferente care converg spre neuronul motor; este îndoielnic dacă activitatea unei singure fibre aferente este suficientă pentru a provoca descărcarea postsinaptică.

Considerînd sub raportul fibrelor aferente, trăsătura de bază a organizării este divergenţa. Fiecare fibră a unei rădăcini posterioare se ramifică în mai multe ramuri, care stabilesc un contact sinaptic cu multe celule postsinaptice. Astfel, deşi fibra aferentă izolată nu este suficientă pentru a incita un neuron motor, fiecare fibră contribuie la incitarea mai multor neuroni motori. Aceste principii fundamentale ale *convergenţei* şi *divergenţei* trebuie avute în vedere la lectura capitolelor următoare.

Facilitarea şi ocluzia. Amplitudinea descărcării monosinaptice reflexe provocată de un impuls aferent în fibrele din grupul I ale unui nerv muscular reprezintă un indice adecvat al *numărului de neuroni motori* incitaţi. Acest lucru este adevărat, deoarece impulsul aferent este dirijat spre neuronii motori pe o singură cale, relativ omogenă, cu o dispersie de timp redusă astfel încît descărcarea postsinaptică este sincronă. Potenţialele de acţiune ale fibrelor individuale din rădăcina anterioară se însumează deci aproximativ la electrodul de înregistrare*. De aici rezultă că, dacă parametrele de excitaţie se modifică, fracţiunea excitată a masei de neuroni motori aparţinînd grupului I de fibre poate fi determinată cu uşurinţă prin măsurarea amplitudinii descărcării monosinaptice. S-a văzut în fig. 71, că pe măsură ce numărul de fibre aferente excitate se măreşte, descărcarea monosinaptică creşte, atingînd un maxim în momentul cînd fenomenul de recrutare a cuprins aproximativ o jumătate din fibrele grupului I.

Amplitudinea reflexă indică exclusiv numărul de neuroni realmente descărcaţi de către impulsul aferent. Influenţe mai fine ale impulsului aferent asupra neuronilor motori pot fi decelate modificînd uşor condiţiile experimentale, ca în experienţa prezentată în fig. 79 *A*. În această experienţă, o rădăcină posterioară a fost fragmentată în două ramuri, fiecare prevăzută cu un electrod de stimulare. O excitaţie slabă a ramurii *a* provoacă o descărcare slabă a rădăcinii anterioare, care se vede la stînga, iar o excitaţie identică a ramurii *b* provoacă răspunsul slab care se vede pe traseul mijlociu. Excitarea simultană a ramurilor *a* şi *b* produce, la dreapta, un răspuns care este mult mai mare decît suma simplă a două răspunsuri individuale. Cu alte cuvinte, numărul de neuroni motori incitaţi prin acti-

* În cazul reflexelor multisinaptice, numărul neuronilor incitaţi este reprezentat mai curînd de zona de sub traseu decît de amplitudine. Variaţiile mari ale timpilor de conducere aferentă şi ale latenţelor sinaptice multiple au ca urmare o dispersie de timp, astfel încît descărcarea impulsurilor este asincronă şi de aceea impulsurile individuale nu se însumează la electrod.

varea simultană a ramurilor *a* şi *b* este mai mare decît numărul total de neuroni incitaţi prin excitarea separată a ramurilor *a* şi *b*. Un exemplu concludent al acestui fenomen se observă în cazurile în care stimulii aplicaţi pe *a* şi *b* sînt atît de reduşi, încît fiecare în parte nu poate provoca

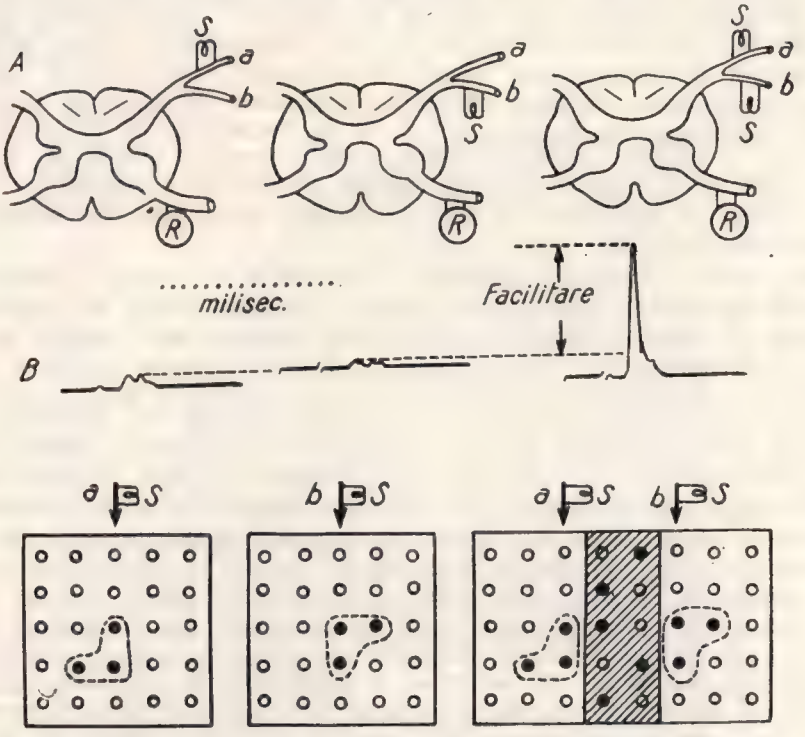


Fig. 79. — A — experienţă care demonstrează facilitarea. Rădăcina posterioară a fost divizată în două ramuri : *a* şi *b*. Excitarea slabă separată a ramurilor *a* şi *b* a provocat răspunsuri reflexe, care se observă pe traseul stîng, respectiv mijlociu. Excitarea slabă concomitentă a ambelor ramuri a provocat o descărcare reflexă (traseu la dreapta) mai mare decît suma răspunsurilor separate. *B — diagrama mecanismului de facilitare.* Desenele din stînga şi de la mijloc reprezintă grupuri de neuroni motori deservite de sursele aferente *a*, respectiv *b*. Fiecare sursă incită trei neuroni motori (cercurile pline înconjurate cu un contur punctat); restul neuronilor sînt excitaţi subliminar. Cîmpurile subliminare *a* şi *b* se suprapun parţial. Dacă se efectuează excitarea concomitentă a ramurilor *a* şi *b* (dreapta), unii neuroni din zonele subliminare comune sînt excitaţi liminar şi se incită mai degrabă 11 decît 6 neuroni.

o descărcare a neuronilor motori, în timp ce aplicarea concomitentă a ambilor declanşează o descărcare ce poate fi măsurată.

Rezultatele acestei experienţe se explică foarte simplu în modul următor : un impuls aferent exercitat asupra unei mase de neuroni motori, o acumulare de *neuroni motori,* are efecte variabile asupra neuronilor motori individuali ai acumulării, aceste efecte fiind cantitativ în funcţie de numărul butonilor activaţi. Unii neuroni primesc mulţi butoni de

la sursa aferentă activă și sînt excitați liminar ; se spune că aceștia sînt situați în *zona de descărcare* a sursei aferente. Alți neuroni motori primesc prea puțini butoni de la fibrele activate pentru a reduce potențialul de membrană al neuronului motor pînă la nivelul de incitație. Excitabilitatea acestor neuroni motori, bombardați subliminar, este totuși crescută, fenomen cunoscut sub numele de *facilitare*. Acești neuroni motori facilitați sînt considerați ca situați în *zona subliminară* a sursei aferente. Ca rezultat al convergenței, zonele subliminare a două surse aferente pot avea elemente comune, adică unii neuroni motori pot primi un număr subliminar de butoni activați de la fiecare sursă. Prin activarea simultană a ambelor surse se poate produce sumația proceselor de excitație, astfel încît unele celule din zonele subliminare comune sînt recrutate în zona de descărcare. Aceste relații sînt prezentate sub forma unei diagrame în fig. 79 *B*.

Din cele de mai sus rezultă că înregistrarea numai a descărcării rădăcinii anterioare, care indică exclusiv mărimea zonei de descărcare, ne oferă un tablou incomplet al efectului total al unui impuls aferent. Modificările fine de excitabilitate care se produc în multe celule ale zonei subliminare sînt decelabile numai cînd două impulsuri aferente sînt trimise spre neuronii motori, ca în experiența din fig. 79. Facilitarea răspunsului, adică diferența dintre răspunsul la impulsurile combinate și suma răspunsurilor față de cele două impulsuri trimise separat, constituie un mijloc de măsurare cantitativă a dimensiunilor zonei subliminare.

Figura 80 ne arată sub formă de diagramă modul în care, atît zona de descărcare, cît și zona subliminară se măresc pe măsură ce intensitatea impulsului aferent crește. În cazul unor impulsuri aferente slabe, curba facilitării este aceea care arată că un număr considerabil de celule sînt excitate subliminar și nu descărcarea neuronilor motori. Într-adevăr, măsurătorile cantitative ale lui Lloyd [17] , efectuate asupra reflexelor monosinaptice, au stabilit că, în momentul cînd impulsul aferent reprezintă 7—8% din maxim, descărcarea este abia la început, însă zona subliminară a și atins aproximativ 30% din valoarea maximă. Prin creșterea în continuare a impulsului aferent, atît zona subliminară, cît și zona de descărcare cresc proporțional și ating maximul în momentul cînd impulsul aferent este de aproximativ 40—50% din valoarea maximă. Vom menționa, în afară de aceasta, că, indiferent de intensitatea impulsului aferent, zona de descărcare nu se suprapune niciodată cu zona subliminară. Orice impuls aferent fracționează acumularea de neuroni motori, descărcînd numai o mică proporție din numărul total al neuronilor motori. Rezerva reprezentată de zona subliminară este adusă într-o stare de descărcare activă numai cînd alte căi care converg către aceeași acumulare de neuroni motori sînt activate, creînd condițiile pentru suprapunerea zonelor subliminare și sumația proceselor respective.

Întrucît atît zona subliminară, cît și zona de descărcare se măresc o dată cu creșterea impulsului aferent, este de așteptat ca, dacă două impulsuri aferente maxime sînt trimise concomitent, zonele de descărcare, precum și zonele subliminare, să includă elemente comune, ca în fig. 81 *B*. Dacă gradul de suprapunere a zonelor de descărcare este mare, răspunsul față de cele două impulsuri trimise simultan poate fi mai mic decît suma răspunsurilor la ambele impulsuri trimise individual.

Acest fapt este ilustrat în fig. 81 *A*. Traseul stîng şi cel mijlociu prezintă descărcările rădăcinii anterioare care rezultă din excitaţia maximă a fiecăreia din două părţi separate ale rădăcinii posterioare. Traseul din dreapta ne arată răspunsul la excitaţia maximă simultană a ambelor ramuri; descărcarea care rezultă este mai mică decît suma răspunsurilor separate. O astfel de diminuare a răspunsului datorită suprapunerii zonelor de descărcare se numeşte *ocluzie.*

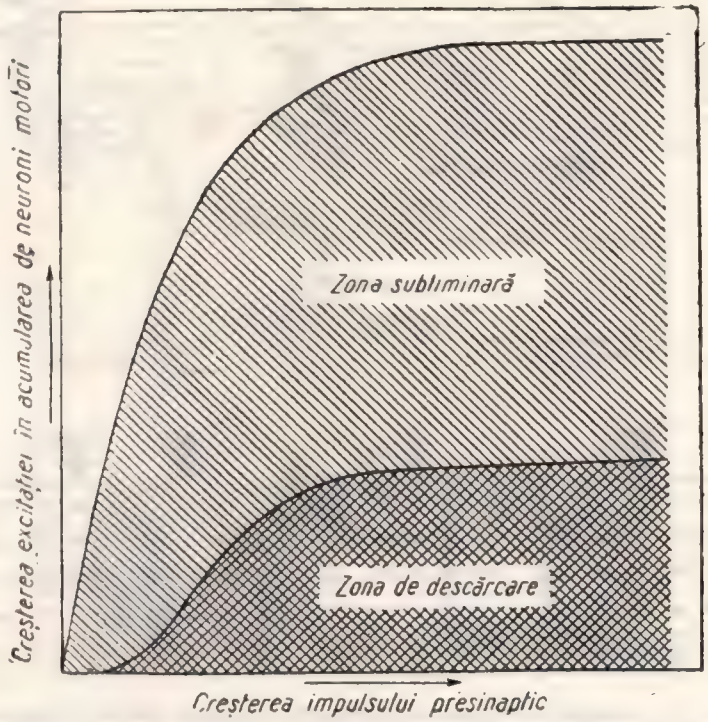


Fig. 80. — Reprezentare semidiagramatică a mărimilor relative ale zonei de descărcare şi zonei subliminare, ca o funcţie a intensităţii impulsului aferent. (După Lloyd, *J. Neurophysiol.*, 1943, *6*: 111).

Desfăşurarea în timp a facilitării. Experienţele descrise mai sus arată că, deşi neuronii zonei subliminare nu sînt incitaţi de un impuls aferent, excitabilitatea lor este crescută. Se presupune că procesele care duc la această excitabilitate crescută diferă numai cantitativ de acelea care provoacă excitaţia celulelor în zona de descărcare. Neuronii excitaţi subliminar constituie deci un obiect adecvat pentru studiul proceselor care duc la excitaţia sinaptică a neuronilor.

Este foarte avantajos dacă celulele excitate subliminar pot fi studiate în mod izolat, fără complicaţia unei incitaţii reale a celulelor. Un procedeu de obţinere a acestei izolări constă în utilizarea unor impulsuri aferente foarte slabe (vezi fig. 80). O modalitate adecvată de studiere a neuronilor motori excitaţi subliminar este legată de o particularitate a

conexiunilor centrale ale grupului I de fibre aferente. După cum s-a mai arătat, un impuls aferent corespunzător ca intensitate grupului I poate descărca exclusiv *neuronii motori omonimi*, adică neuronii motori ce inervează mușchiul în care își are originea impulsul aferent. *Neuronii motori heteronimi* (care inervează alți mușchi decît acela în care își are originea

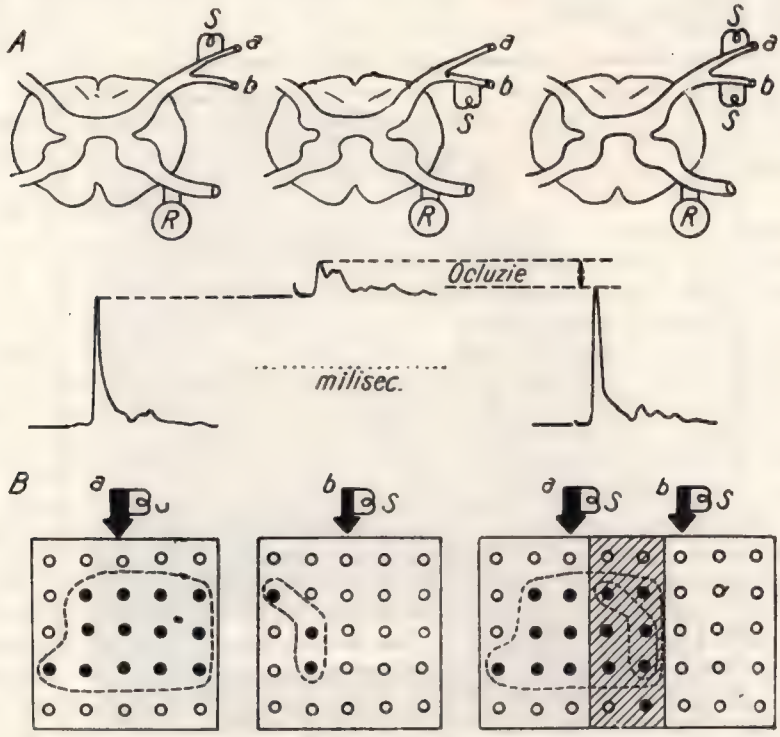


Fig. 81. A — experiență care demonstrează ocluzia. Rădăcina posterioară divizată în două ramuri, *a* și *b*. Excitarea maximă a ramurilor *a* și *b* separat declanșează răspunsurile reflexe observate pe traseul stîng și pe cel mijlociu. Excitarea maximă concomitentă a provocat o descărcare reflexă (traseul drept) mai mică decît suma răspunsurilor separate. *B* — diagrama mecanismului de ocluzie. Desenele din stînga și din mijloc reprezintă acumulările neuronilor motori deserviți de sursele aferente *a*, respectiv *b*. Deoarece impulsurile aferente sînt mai mari, zonele de descărcare (cercurile pline înconjurate de linii punctate) constituie o parte mai mare din cîmpul total decît în experiența prezentată în fig. 79 *B*. Zonele de descărcare *a* și *b* se suprapun. Excitarea simultană a ramurilor *a* și *b* (dreapta) incită numai 14 neuroni motori în loc de numărul la care ne așteptam, 16, cum se întîmplă în cazul excitării separate a ramurilor *a* și *b*. A se observa că un neuron este descărcat în zona subliminară comună.

impulsul aferent) nu sînt incitați (cu excepția unor împrejurări speciale), însă cercetările de condiționare-testare arată că excitabilitatea lor este modificată într-un sens care depinde de relația mușchiului lor de bază cu mușchiul în care își are originea impulsul aferent. Pentru moment,

atenţia este concentrată asupra neuronilor motori care inervează muşchii sinergici faţă de originea impulsului aferent.

O experienţă menită să studieze influenţa unui impuls aferent asupra neuronilor motori heteronimi sinergici este prezentată în fig. 82. Electrozii de stimulare au fost aplicaţi pe extremităţile centrale ale nervilor secţionaţi ce inervează cele două capete ale bicepsului femural, care sînt desigur sinergice. Electrozii de înregistrare au fost fixaţi pe rădăcina anterioară S_1. Un impuls trimis la ramura mai mare produce descărcarea

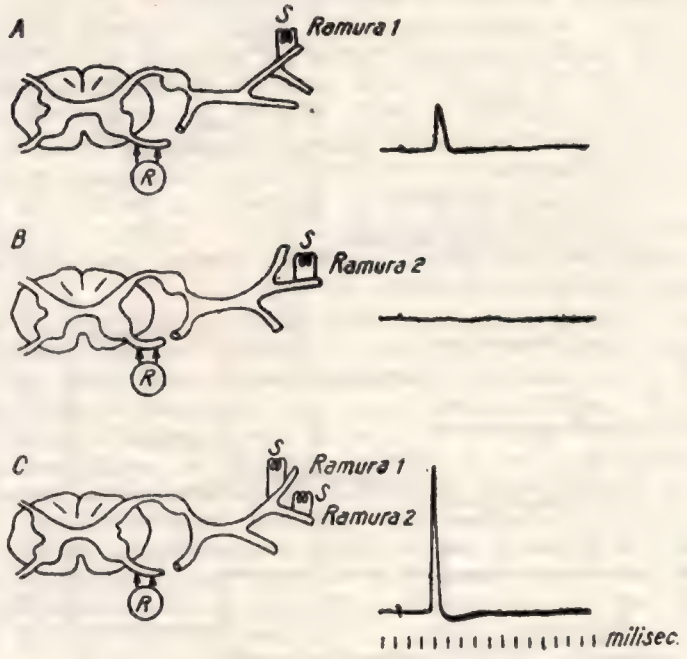


Fig. 82. — Facilitarea neuronilor motori heteronimi sinergici de către un impuls aferent al grupului I. Două ramuri ale nervului bicepsului sînt utilizate drept căi aferente. *A* — răspunsul provocat prin excitarea ramurii *1*. *B* — excitarea ramurii a 2-a nu provoacă un răspuns reflex. *C* — excitarea concomitentă a ramurilor provoacă un răspuns mai mare decît răspunsul de control în *A* (După Lloyd, *Journ. Neurophysiol.*, 1946, *9*: 421).

reflexă mică arătată în *A*. Un impuls slab corespunzător intensităţii grupului I, trimis la ramura mai subţire a nervului, nu a provocat o descărcare reflexă (*B*). (Chiar dacă s-ar fi produs o descărcare reflexă, se ştie din experienţele precedente că o asemenea descărcare interesează exclusiv neuronii motori omonimi). Cînd ambii nervi au fost excitaţi în aşa fel încît impulsurile aferente de la cele două căi au ajuns concomitent la măduva spinării (*C*), descărcarea reflexă a fost considerabil crescută. De aceea se poate trage concluzia că impulsul aferent corespunzător grupului I, care străbate ramura mai mică, deşi nu este suficient de intens pentru a incita un neuron motor, a dat naştere unei zone sublimi-

nare şi că această zonă a inclus neuronii motori care interesează segmentul de muşchi inervat de ramura mai mare.

În urma cercetărilor sistematice efectuate pe diferiţi nervi musculari, constatarea ilustrată în fig. 82 poate fi generalizată, şi anume se poate afirma că, *pentru orice impuls aferent al grupului I, zona subliminară include neuronii motori heteronimi sinergici* [19] . Trebuie să accentuăm că această generalizare se aplică numai la muşchii sinergici direct, adică la muşchii care acţionează asupra aceleiaşi articulaţii şi în acelaşi mod ca şi muşchiul în care îşi are originea impulsul grupului I. Astfel, un impuls de grup I al gastrocnemianului lateral facilitează neuronii motori care inervează gastrocnemianul median şi pe aceia care inervează muşchiul solear, însă nu are un efect decelabil asupra excitabilităţii neuronilor motori care inervează muşchii coapsei sau ai degetelor picioarelor.

Neuronii motori heteronimi sinergici furnizează astfel o acumulare de celule excitate subliminar. Prin măsurarea răspunsului neuronilor motori faţă de impulsuri omonime ale grupului I, produse la diferite intervale după excitarea subliminară a acestor neuroni motori prin impulsurile condiţionate în nervul heteronim sinergic este posibilă determinarea exactă a desfăşurării în timp a facilitării.

Figura 83 prezintă rezultatele unei asemenea experienţe, în care au fost utilizate două ramuri ale nervului ce inervează bicepsul femural. Impulsul condiţionat a fost insuficient pentru provocarea unei descărcări; impulsul test trimis la cealaltă ramură a provocat răspunsul observat pe traseele *A* şi *O*. Traseele *B* pînă la *N* ne arată cum impulsul de condiţionare influenţează răspunsul test la diferite intervale de condiţionare-testare. Facilitarea este maximă cînd impulsurile de condiţionare şi de testare ajung la măduva spinării în acelaşi timp (*B*), însă numărul de neuroni motori care răspund la impulsul test în cazul unor asemenea perechi de stimuli rămîne mai mare decît numărul de neuroni motori care răspund exclusiv la impulsul test (*A* şi *O*) pentru un interval de timp considerabil după ce impulsul de condiţionare a ajuns la măduva spinării. Graficul din fig. 83 ne arată rezultatele însumate ale unui număr de şapte experienţe de acest fel. Cînd diferenţele absolute legate de experienţe individuale sînt eliminate prin exprimarea facilitării sub forma unui procentaj din valoarea maximă a facilitării în experienţa particulară, este evident că desfăşurarea în timp a facilitării este remarcabil constantă. Într-adevăr, curba prezentată în fig. 83 poate fi descrisă din punct de vedere matematic ca o curbă care scade exponenţial, coborînd la aproape 1/3 din valoarea sa iniţială în 4 milisec.

Durata facilitării (sau, după cum a denumit-o Sherrington, „starea de excitaţie centrală") prezintă un interes special, deoarece ea o depăşeşte pe aceea a impulsului presinaptic aşa cum este înregistrat la nivelul rădăcinii posterioare. S-au emis cîteva explicaţii în această privinţă. După una din ele, deşi durata potenţialului de vîrf al fibrelor rădăcinii posterioare este scurtă (0,5—1,0 milisec.), durata undei de vîrf („spike") în terminaţiile lor intramedulare fine este mult mai lungă şi se apropie de aceea a facilitării (10—15 milisec.). Conform altei explicaţii, în timp ce fenomenul presinaptic este scurt, proprietăţile de condensator şi de rezistenţă ale membranei postsinaptice sînt de aşa natură, încît un impuls de scurtă durată provoacă o modificare prelungită a potenţialului de

membrană în terminologia electrică s-ar putea spune că un astfel de circuit are o constantă lungă de timp, constanta de timp fiind timpul necesar pentru ca voltajul să atingă 1/e (1/2,718) din valoarea sa finală.

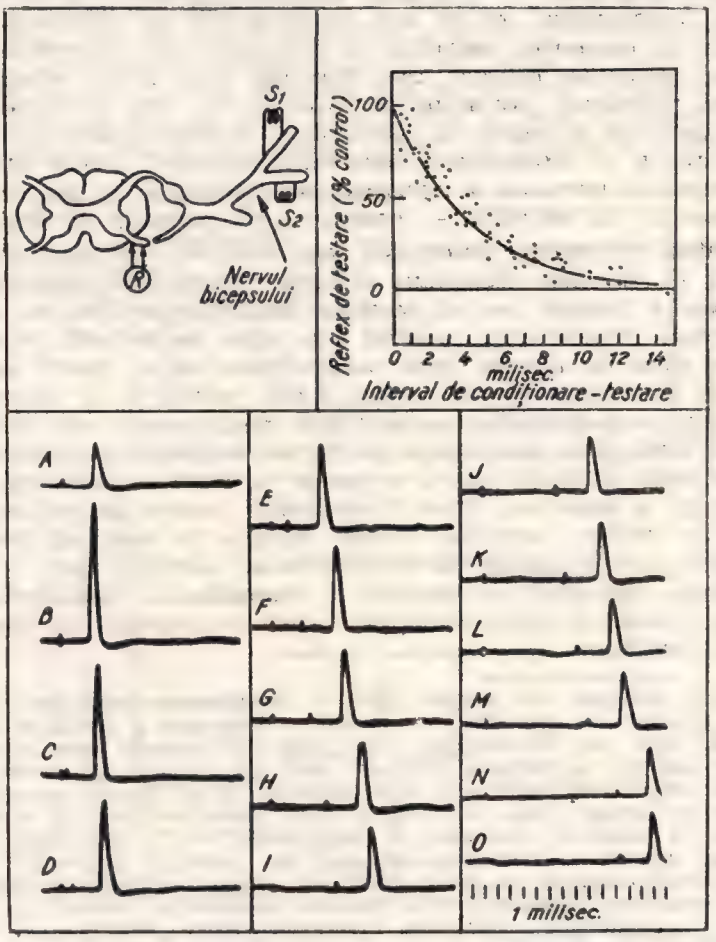


Fig. 83. — Desfășurarea în timp a facilitării. Fibrele grupei I, folosite drept căi aferente în cele două ramuri ale nervului biceps. Impulsul de condiționare (S_1) aplicat pe o ramură nu a provocat descărcarea reflexă. Impulsul test (S_2) aplicat pe cealaltă ramură a provocat descărcarea reflexă observată în *A* și O. Traseele *B*—*N* arată descărcările reflexe provocate prin acțiunea asociată a S_1 și S_2, separate prin intervale crescînde. Graficul arată relația dintre amplitudinea reflexă de testare (exprimată ca procentaj din valoarea maximă) și intervalul condiționare-testare; datele a 7 experiențe. (După Lloyd, *J. Neurophysiol.*, 1946, 9: 421).

S-au făcut încercări de măsurare a constantei de timp electrice a membranei corpului celular direct cu ajutorul electrozilor introduși în interiorul neuronilor motori [3, 9]. Rezultatele au fost diferite. În toate ca-

zurile însă, valorile obținute (1,0—2,5 milisec.) au fost considerabil mai scurte decît constanta de timp a facilitării (aproximativ 4 milisec.). Din păcate, gradul în care proprietățile dendritelor influențează măsurătorile nu este prea clar [24]. O a treia explicație propusă este aceea că atît membrana presinaptică, cît și cea postsinaptică au constante de timp scurte, dar că transmisia sinaptică se realizează prin eliberarea presinaptică a unei substanțe chimice, care difuzează prin spațiul sinaptic și depolarizează membrana postsinaptică. Evoluția în timp a facilitării poate fi astfel raportată la ritmul de distrugere a acestui mediator chimic. Indiferent care ar fi mecanismul, importanța facilitării constă în aceea că permite celulelor nervoase să înmagazineze informații — sau „să-și amintească" ceea ce s-a întîmplat — pentru scurte perioade de timp.

Inhibiția. În partea precedentă am văzut că aplicarea de perechi de stimuli în diferitele trunchiuri aferente (tehnica de „condiționare-testare") poate fi folosită pentru decelarea modificărilor fine ale excitabilității neuronale (facilitării), care nu sînt puse în evidență prin stimuli izolați. În afară de aceasta, prin variația intervalului dintre impulsurile aferente de condiționare și de testare, a fost posibil să se determine evoluția în timp a modificărilor excitabilității postsinaptice care duc la inciație. În această parte vom vedea că tehnica de condiționare-testare poate fi de asemenea utilizată pentru a scoate la iveală o influență nouă și total diferită a anumitor fibre presinaptice asupra neuronilor motori, *inhibiția*. În inhibiție, impulsul aferent produce în neuronul postsinaptic o modificare care îi micșorează excitabilitatea. Inhibiția poate fi decelată prin testarea capacității de răspuns a neuronilor la impulsurile excitatoare care sosesc la diferite intervale după ce neuronii au fost supuși unui impuls inhibitor.

Trebuie subliniat că simpla lipsă a răspunsului neuronilor motori la un impuls aferent nu reprezintă o dovadă concludentă a inhibiției în sensul definiției de mai sus. De exemplu, cînd două căi converg spre aceeași acumulare de neuroni, un impuls *excitator* sosit pe una din căi poate face ca neuronii să devină mai puțin apți de a răspunde la un impuls excitator consecutiv sosit pe cealaltă cale, din cauza stării refractare sau de postexcitație subnormală. O astfel de diminuare a răspunsului este în mod logic denumită *ocluzie*, deși uneori se folosește termenul de „inhibiție indirectă". Inhibiția reală sau directă implică un proces care este opusul excitației și care nu depinde de descărcarea preliminară a vreunui element al arcului ce provoacă diminuarea excitabilității. Stabilirea deosebirii dintre inhibiție și ocluzie a devenit posibilă atunci cînd a fost pus în evidență un deficit de postcondiționare al răspunsurilor arcurilor monosinaptice, deoarece aici — și numai aici — putem avea certitudinea că impulsul de condiționare nu a produs descărcarea a cel puțin cîtorva elemente postsinaptice (de exemplu, interneuroni) ale lanțului.

Procesele de excitație (facilitarea și/sau descărcarea) se produc atunci cînd o acumulare de neuroni motori primește impulsuri de grupul I de la mușchiul inervat de acești neuroni (omonim) sau de la mușchii sinergici ai acestuia (heteronimi sinergici). Neuronii motori sînt inhibați cînd primesc impulsuri pe calea fibrelor aferente de grupul I, care își au originea în mușchii antagoniști ai mușchiului inervat de neuroni (heteronimi antagoniști) [19]. Fig. 84 prezintă o experiență clasică, care demonstrează inhibiția. Înregistrările au fost făcute la nivelul rădăcinii anterioare sacrate. Traseele *A* și *M* arată descărcarea monosinaptică înregistrată după un impuls aferent produs în fibrele aferente de grupul I, care își au

originea în nervul ce inervează mușchiul gastrocnemian. Înregistrările *B—L* arată modificările acestei descărcări cînd excitația de testare a nervului gastrocnemian a fost precedată de un impuls de condiționare al fibrelor de grup I din nervul peronier profund, care inervează flexorii dorsali ai piciorului, adică mușchii antagoniști ca acțiune față de gastrocnemian. Deși nu a produs o descărcare a neuronului motor prin excitația slabă de condiționare, aceasta influențează totuși în mare măsură numărul de neuroni care se descarcă față de impulsul excitator de testare.

Graficul din fig. 84 arată desfășurarea în timp a inhibiției produsă în patru grupe diferite de neuroni motori ca rezultat al impulsurilor de

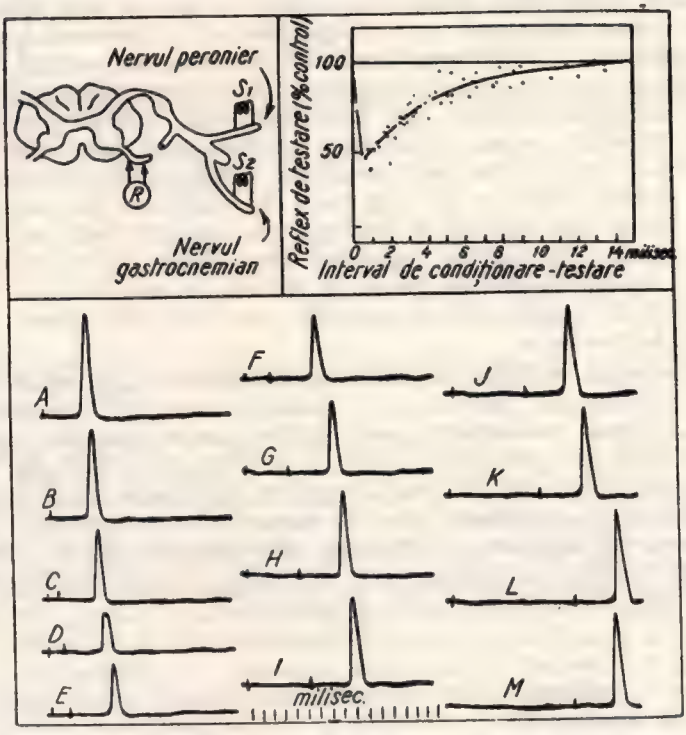


Fig. 84. — Desfășurarea în timp a inhibiției. Fibrele de grupa I a doi nervi care inervează mușchi antagoniști au fost folosite drept căi aferente. Excitația slabă S_1 nu a provocat și descărcarea reflexă. Excitația S_2 a provocat reflexul monosinaptic observat pe traseele *A* și *M*. Traseele *B—L* arată descărcările provocate prin excitațiile asociate S_1 și S_2, separate prin intervale crescînde. Graficul arată relația dintre răspunsurile reflexe de testare față de S_2 la diferite intervale S_1—S_2; datele provin din patru experiențe. (După Lloyd, *J. Neurophysiol.*, 1946, 9 : 421).

condiționare transmise pe căile antagoniste heteronime respective. Ordonata prezintă descreșterea procentuală a descărcării reflexe de testare, cînd impulsul inhibitor de condiționare a precedat impulsul excitator de testare la intervalele indicate pe abscisă. Curbele arată că, dacă im-

pulsurile de condiționare și de testare ajung la măduva spinării în același timp (zero pe abscisă), se constată un efect inhibitor redus sau nul. Inhibiția nu atinge nivelul maxim decît la aproximativ 0,5 milisec. după ce impulsul inhibitor a ajuns la măduva spinării; după aceea procesul scade exponențial într-un interval de timp care oglindește curba de facilitare reprezentată în fig. 83. Într-adevăr, atît curba de facilitare, cît și cea inhibitorie scad pînă la 1/e în aproximativ același interval de timp de 4 milisec.

Motivul de întîrziere (0,5 milisec.) a maximului curbei de inhibiție este controversat. Lloyd [16, 18] nu constată existența unui interneuron situat în calea inhibitorie. Eccles și colab. [5], pe de altă parte, sînt de părere că, calea inhibitorie este bisinaptică și că interneuronul interpus este răspunzător de întîrzierea inhibiției maxime. În cadrul discuției de față, problema are un aspect academic și o importanță secundară. Important și universal acceptat este următorul fapt: *fibrele presinaptice diferite pot exercita asupra neuronilor postsinaptici unul din cele două efecte esențial opuse: fie facilitarea, fie inhibiția.* Un neuron care primește un număr suficient de impulsuri de facilitare într-un interval suficient de redus este excitat și descarcă un impuls. Dacă un neuron primește un număr suficient de impulsuri sincronizate de la fibrele aferente inhibitoare, excitabilitatea lui poate fi redusă în așa măsură, încît el nu mai răspunde la impulsurile de excitație care în mod obișnuit, sînt adecvate pentru a-l descărca.

Facilitarea și inhibiția în căile multisinaptice. Cele două procese sinaptice fundamentale, facilitarea și inhibiția, au fost stabilite pe baza cercetărilor asupra arcurilor monosinaptice, pentru motivele care au fost discutate. Se poate presupune că procese similare se produc la fiecare sinapsă în lanțuri neuronale mai complexe. Este adevărat că inhibiția și ocluzia nu pot fi delimitate clar în lanțurile multisinaptice, însă avem toate motivele să credem că inhibiția mai degrabă decît ocluzia stă la baza multor deficite de răspuns ale reflexelor multisinaptice condiționate de impulsuri în căile aferente corespunzătoare.

Procesele sinaptice din arcurile multisinaptice se deosebesc de acelea din arcurile monosinaptice sub două aspecte: 1) desfășurarea în timp a facilitării și a inhibiției; 2) corelațiile funcționale dintre căile de inhibiție și cele de facilitare.

Desfășurarea în timp a facilitării reflexe (fig. 85 *A*) în urma unui singur impuls de condiționare pe o cale multisinaptică poate fi de durată mult mai mare decît aceea în urma unei descărcări monosinaptice condiționate de un impuls omonim sinergic. Mai mult decît atît, dezvoltarea și diminuarea facilitării pe căi multisinaptice nu constituie o funcție netă și previzibilă de timp, cum am constatat la arcul monosinaptic, ci este mai degrabă o serie tipic variabilă de valori maxime și minime care dispar încet. Aceleași caracteristici sînt evidente în inhibiția multisinaptică (fig. 85 *B*). Aceste caracteristici nu se datorează faptului că procesele sinaptice fundamentale ar diferi între ele într-un mod oarecare, ci faptului că adăugarea de interneuroni în cadrul lanțului mărește intervalul de timp al bombardamentului neuronului motor prin impulsurile presinaptice. Această creștere a duratei bombardamentului își are parțial cauza în tendința interneuronilor de a se incita în mod repetat ca răspuns la un

singur impuls aferent [11, 26]. Un al doilea motiv este acela că un neuron motor poate primi impulsuri prin mai multe lanţuri prezentînd diferite grade de complexitate. Lorente de Nó [23] a clasificat lanţurile interneuronale în două tipuri generale: lanţul închis şi lanţul multiplu (fig. 86).

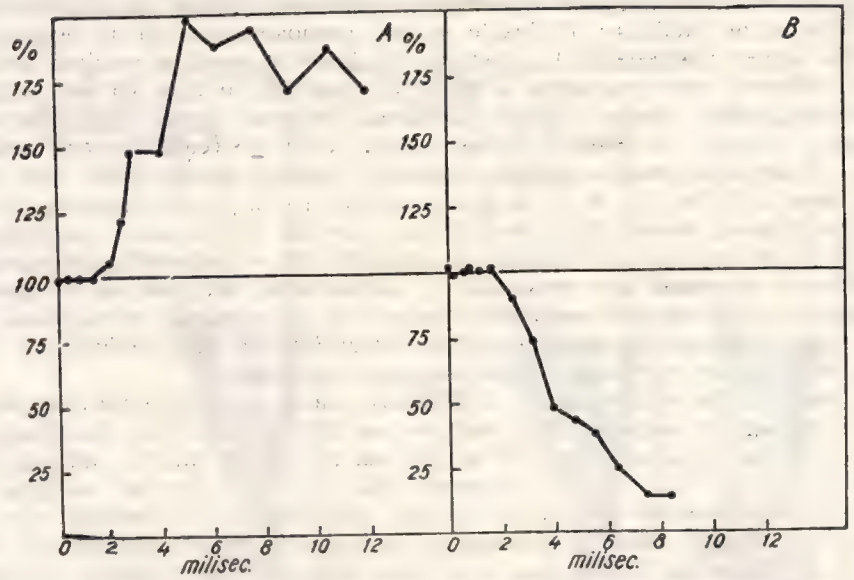


Fig. 85. — Facilitarea şi inhibiţia de-a lungul căilor multisinaptice. În ambele experienţe, impulsul de condiţionare şi-a avut originea în fibrele aferente de grupa a II-a. În *A*, reflexul de testare a fost o descărcare monosinaptică a unui grup de neuroni motori flexori; în *B*, o descărcare monosinaptică a unei grupe de neuroni motori extensori. *Ordonatele* reprezintă amplitudinea descărcării reflexe de testare, amplitudinea de control fiind considerată 100. *Abscisele* prezintă intervalul dintre impulsurile de condiţionare (grupa a II-a) şi de testare (grupa I). (După Lloyd, *Res. Publ. Ass. Nerv. Ment. Dis.*, 1952, *30*: 48).

În lanţul închis *(C)*, ramurile colaterale permit recirculaţia sau reverberaţia impulsurilor de-a lungul lanţului, astfel încît declanşarea impulsurilor ajunge la neuronii motori la intervale determinate de caracteristicile de

Fig. 86. — Schemele circuitului celor două tipuri fundamentale de neuroni. M — lanţ multiplu; *C* — lanţ închis. (După Lorente de Nó, *J. Neurophysiol.*, 1938, *1*: 207).

timp ale lungimii lanţului. În lanţul multiplu *(M)*, activarea consecventă a lanţurilor paralele de interneuroni de-a lungul ramurilor colaterale are ca efect prelungirea bombardamentului neuronilor motori, latenţa variind în

fiecare lanț în raport cu numărul de sinapse interesate. În ambele cazuri, neuronul motor este supus unui baraj variabil și asincron, care prelungește și complică desfășurarea în timp a facilitării și a inhibiției.

Cea de a doua deosebire dintre arcurile multisinaptice și cele monosinaptice constă în originea și distribuția centrală a căilor lor respective de inhibiție și de facilitare. Reflexele spinale monosinaptice își au originea în fibrele aferente de grupul I, constatate exclusiv la nervii musculari. Descărcarea eferentă este transmisă *distinct* la mușchiul în care își are originea impulsul aferent. Același impuls facilitează neuronii motori care inervează mușchii sinergici și inhibă neuronii motori care inervează mușchii antagoniști. În arcurile multisinaptice, segmentul aferent este compus din fibre de grupul al II-lea (12—6 μ), grupul al III-lea (6—2 μ) sau grupul al IV-lea (nemielinizate). Aceste fibre aferente se constată atît în nervii superficiali, cît și în cei profunzi. Indiferent de originea lor — cutanată, subcutanată, musculară, sinovială sau periostală —, aceste fibre aferente au, în general vorbind, în mod similar, *conexiuni centrale de tip excitator cu neuronii motori care inervează mușchii flexori omolaterali și de tip inhibitor cu neuronii motori care inervează mușchii extensori omolaterali.*

Descărcările multisinaptice interesează așadar căile eferente care pleacă de la mai multe segmente ale măduvei spinării și care sînt distribuite în mod difuz la mușchii flexori ce acționează la nivelul tuturor articulațiilor extremității. În mod similar, neuronii motori care inervează mușchii extensori ce acționează la nivelul tuturor articulațiilor extremității sînt inhibați de-a lungul căilor multisinaptice inițiate de fibrele aferente de grupurile al II-lea, al III-lea sau al IV-lea. Reflexul multisinaptic își poate avea deci originea în fibre aferente larg dispersate și are conexiuni centrale *difuze* interesînd neuronii motori ce inervează mușchii care acționează la nivelul diferitelor articulații. Reflexul monosinaptic are o origine *distinctă* în nervii musculari și conexiuni centrale *distincte* interesînd exclusiv neuronii motori ce inervează mușchii care acționează asupra unei singure articulații.

Din cele arătate mai sus nu trebuie să deducem că descărcările multisinaptice au un caracter stereotip. Amplitudinea descărcării reflexe în diferiți mușchi flexori (ca și intensitatea inhibiției neuronilor motori care inervează diferiții mușchi extensori) variază considerabil cînd sediul excitației aferente se modifică. Această proprietate a *semnului local,* adică variația tipului de descărcare eferent cu modificarea sediului originii aferente, va fi discutată amănunțit în capitolul următor.

Inervația reciprocă. O trăsătură caracteristică a organizării reflexe constă în modul în care facilitarea și inhibiția influențează reciproc neuronii motori, în așa fel încît contracția musculară provocată reflex se produce fără opoziție. Astfel de legături centrale reciproce nu sînt limitate la arcurile reflexe specifice descrise mai sus, ci se constată în majoritatea arcurilor reflexe, chiar și în acelea care influențează mușchii netezi, mușchiul cardiac și glandele. Principiul inervației reciproce poate fi enunțat în modul următor: *cînd neuronii motori care inervează un anumit mușchi sînt excitați reflex de un impuls aferent, neuronii motori care inervează mușchii antagoniști sînt inhibați de acest impuls aferent.* Această dublă acțiune conferă impulsului aferent o capacitate de control deosebit de sensibilă și de puternică asupra reflexelor membrelor, un control care provoacă simultan o contracție musculară de un anumit fel și inhibă

orice contracție musculară opusă. Aceste relații privind arcul monosinaptic și cel multisinaptic sînt prezentate sub formă de diagramă în fig. 87. Nu trebuie însă să credem că acțiunea reflexă ar fi lipsită de flexibilitate și de variație. Diagramele din fig. 87 prezintă influențele centrale ale unei singure căi aferente. În realitate, fiecare neuron motor

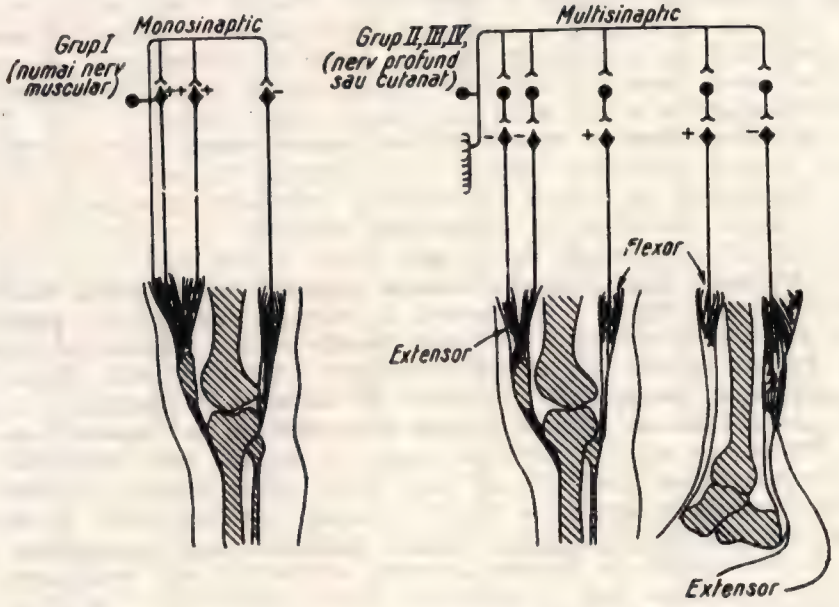


Fig. 87. — Corelațiile arcurilor reflexe monosinaptice și multisinaptice. Trebuie reținut că fibrele aferente de grupa I influențează exclusiv neuronii motori care inervează mușchii ce acționează la nivelul unei singure articulații, în timp ce fibrele aferente de grupa a II-a, a III-a și a IV-a influențează difuz neuronii motori ce inervează mușchii care acționează la nivelul mai multor articulații.

primește conexiuni de la o multitudine de căi aferente, iar excitabilitatea și comportarea celulei depind în orice moment de echilibrul relativ dintre impulsurile de excitație și cele de inhibiție pe care le primește de la aceste căi.

Trebuie să menționăm de asemenea că legăturile arătate în fig. 87 se aplică la neuronii motori omolaterali față de impulsul aferent. Neuronii motori din partea controlaterală a măduvei sînt de asemenea condiționați de un impuls aferent, dar în general efectele sînt opuse celor constatate omolateral. Astfel, un impuls aferent de grupul al II-lea excită neuronii motori flexori omolaterali și inhibă neuronii motori extensori omolaterali, însă în partea controlaterală, neuronii motori flexori sînt inhibați, pe cînd neuronii motori extensori sînt excitați. Acest sistem funcțional general este numit *inervație dublă reciprocă* și este expus în capitolul următor.

Potențarea posttetanică [20] . O caracteristică ce perturbează funcția sinaptică o constituie durata scurtă de acțiune a impulsurilor presinaptice asupra neuronilor motori. În arcurile monosinaptice, influența unui impuls de condiționare presinaptic persistă numai aproximativ 12—15 milisec.

Chiar şi în arcurile multisinaptice, unde există posibilitatea recirculaţiei impulsurilor în lanţurile interneuronale, influenţa de condiţionare (de facilitare sau de inhibiţie) durează rareori mai mult decît 100 milisec. În consecinţă este dificil să încadrăm astfel de acţiuni în vreo schemă teoretică pentru a explica depozitarea prelungită a informaţiilor care au loc în procesul de învăţare şi memorizare. Par să existe puţine perspective imediate de a găsi o explicaţie satisfăcătoare a acestor fenomene complexe, însă de o oarecare utilitate poate fi demonstrarea proceselor de condiţionare sinaptice cunoscute sub numele de potenţare posttetanică, care persistă cîteva minute şi, în unele cazuri, cîteva ore.

Fig. 88 prezintă o experienţă care demonstrează potenţarea posttetanică a unei descărcări reflexe monosinaptice. Traseele 1—4 prezintă în *A* descărcările de control ale rădăcinii anterioare, provocate de 4 impulsuri unice succesive de intensitatea grupului I, transmise nervului gastrocnemian la intervale de 2,4 sec. Nervul a fost apoi supus unei excitaţii repetate. După această excitaţie repetată sau tetanică, excitabilitatea neuronilor motori a fost testată la intervale regulate prin impulsuri unice de aceeaşi intensitate cu acelea folosite pentru producerea traseelor 1—4. Primul răspuns de testare posttetanic (*A*6) a crescut considerabil în amplitudine, iar traseele următoare au arătat şi în continuare o creştere a numărului de neuroni motori care răspund la impulsuri de testare. Potenţarea era încă evidentă după $2^1/_2$ minute, cînd răspunsul test era aproximativ de două ori mai mare decît cel de control; în unele experienţe această potenţare a durat 5 minute sau mai mult după contracţia tetanică de condiţionare. Cîteva săptămîni după ce neuronii motori au fost izolaţi de bombardamentul segmentar prin secţionarea rădăcinilor posterioare faţă de ganglioni, Eccles şi McIntyre [6] au constatat că potenţarea descărcării monosinaptice persistă cîteva ore după tetanizarea bontului rădăcinii posterioare. O asemenea comportare în care o singură şedinţă de antrenament (tetanizare) modifică capacitatea de răspuns a sistemului pentru perioade relativ îndelungate, poate fi comparată cu o formă simplă de memorizare sau învăţare.

Modificarea care stă la baza potenţării posttetanice pare să nu fie situată în neuronul motor însuşi, deoarece tetanizarea antidromică a neuronilor motori prin intermediul rădăcinii anterioare nu produce potenţarea. În afară de aceasta, acţiunea care este potenţată depinde de acţiunea căii tetanizate; tetanizarea unei căi inhibitorii măreşte efectul inhibitor al impulsurilor unice transmise consecvent prin această cale şi această inhibiţie exagerată persistă cîteva minute. În sfîrşit, se poate sublinia faptul că potenţarea pare să fie specifică pentru calea aferentă tetanizată, deoarece răspunsurile test la excitaţia altor căi aferente care converg spre acelaşi neuron motor nu sînt potenţate. Din aceste motive pare sigur că modificarea persistentă care stă la baza potenţării posttetanice este presinaptică şi măreşte într-o anumită măsură eficienţa de transmitere a fibrelor aferente tetanizate.

Natura exactă a acestei modificări a fibrelor aferente tetanizate este controversată. Lloyd [20], care a descoperit fenomenul, pune potenţarea pe seama unei hiperpolarizări a terminaţiilor presinaptice, ipoteză raţională, întrucît excitaţia repetată a axonilor măreşte amplitudinea şi durata postpotenţialelor pozitive. Este de asemenea raţional să presupunem că un potenţial de acţiune într-o fibră hiperpolarizată va fi întrucîtva mai mare şi, în consecinţă, va exercita un efect sinaptic mai puternic decît un potenţial de acţiune produs în aceeaşi fibră în cazul potenţialului său de repaus normal. În afară de aceasta, Lloyd a arătat că, în urma tetanizării, potenţialul de

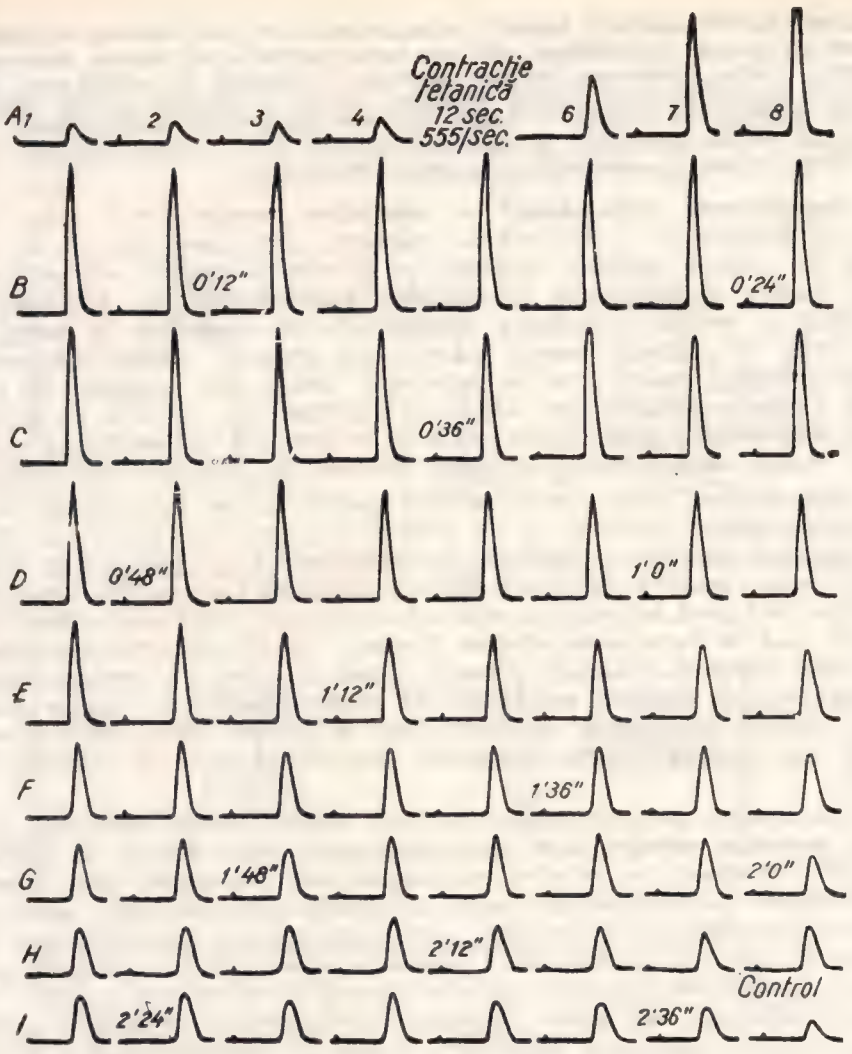


Fig. 88. — Potențare posttetanică. Descărcările reflexe monosinaptice în rădăcina anterioară *S* produse prin excitarea fibrelor aferente de grupa I ale nervului gastrocnemian. Traseele *4* și *6* au fost înregistrate succesiv la intervale de 2,4 sec. Între traseele *4* și *6* a fost tetanizat nervul gastrocnemian, după cum s-a arătat. Traseele următoare au fost înregistrate succesiv la intervale de 2,4 sec. (După Lloyd, *J. Gen. Physiol.*, 1949, *33*: 147).

acțiune compus, înregistrat la nivelul rădăcinii posterioare, suferă o ușoară creștere care se desfășoară în timp în mod identic cu potențarea posttetanică. Eccles și Rall [7] propun o explicație ipotetică, bazată pe presupunerea că incitarea repetată provoacă o tumefacție a butonilor sinaptici. Acești cercetători pun potențarea pe seama unei măriri a suprafeței membranelor postsinaptice acoperite de butoni tumefiați.

O cale potențată prin tetanizare „recrutează" în zona de descărcare neuroni care în mod normal se află în zona subliminară. Un exemplu evident

în acest sens îl constituie arcurile monosinaptice. În mod normal, un impuls aferent de grupul I facilitează, dar nu incită neuronii săi motori heteronimi sinergici. După tetanizarea fibrelor aferente de grupul I, acestea pot descărca nu numai neuronii motori omonimi, ca de obicei, dar şi unii neuroni motori sinergici heteronimi [21]. Astfel „incitarea încrucişată" îndreptăţeşte concepţia că starea neuronilor în zona subliminară diferă numai cantitativ, nu şi calitativ, de aceea a neuronilor din zona de descărcare.

Înregistrarea intracelulară a neuronilor motori [2, 4, 10, 26]. Deşi tehnica de înregistrare a descărcărilor rădăcinii anterioare care îşi au originea în măduva spinării supusă la diferite impulsuri aferente serveşte pentru demonstrarea fenomenelor fundamentale ale facilitării şi inhibiţiei şi pentru delimitarea desfăşurării lor respective în timp, totuşi astfel de cercetări asupra maselor sau grupelor celulare sînt puţin indicate pentru examinarea mecanismelor intime ale excitaţiei şi inhibiţiei. Pentru cercetarea unor astfel de probleme este de dorit să se facă măsurători directe pentru a se stabili ce se întîmplă cu membrana neuronului motor supusă unor impulsuri aferente de excitaţie sau inhibiţie.

Din fericire, astfel de măsurători pot fi făcute cu ajutorul ultramicroelectrozilor, indentici cu cei descrişi în capitolele anterioare. Folosind electrozi care au un diametru al vîrfului sub 0,5 μ, pătrunderea membranei somei poate fi efectuată fără ca celula să fie omorîtă, vitalitatea acesteia fiind pusă în evidenţă prin existenţa unor răspunsuri stabile, previzibile, faţă de impulsurile aferente. Deseori o celulă supravieţuieşte cîteva ore după înţepare. Avantajul tehnicii constă în aceea că permite experimentatorului să măsoare potenţialul de membrană al unei singure celule şi să observe modificările de voltaj care se produc atunci cînd această celulă este supusă bombardamentului sinaptic efectuat pe diferite căi aferente.

Pătrunderea prin elementele măduvei spinării trebuie executată, prin forţa lucrurilor orbeşte, prin înaintarea lentă a electrodului în măduvă (fig. 89). Pătrunderea printr-o membrană este semnalată prin înregistrarea bruscă a unui potenţial stabil diferenţial (potenţial DC), adică potenţialul de repaus al membranei. Este apoi necesar să identificăm elementul în care s-a pătruns. Dacă elementul răspunde la un impuls antidromic al rădăcinii anterioare printr-o singură undă de vîrf („spike") de latenţă invariabilă, se poate presupune că electrodul a pătruns într-un neuron motor. Identitatea neuronului motor se stabileşte apoi prin testarea capacităţii sale de răspuns faţă de impulsurile aferente de grupul I care îşi au originea în diferiţi nervi musculari, deoarece impulsurile de grupul I incită de regulă numai neuronii lor motori omonimi *. Astfel, de exemplu, un element în care s-a pătruns şi care răspunde la excitarea antidromică a rădăcinii anterioare şi la un impuls ortodromic aferent de grupul I ce porneşte de la nervul gastrocnemian extern, poate fi considerat ca fiind un neuron motor care inervează muşchiul gastrocnemian extern.

---

* Determinarea conexiunii periferice a unui neuron motor înţepat este desigur posibilă prin excitarea antidromică a axonului său din nervul muscular, cu condiţia ca rădăcina anterioară să fi rămas intactă. De regulă însă, dintr-o serie de motive, rădăcina anterioară este secţionată, iar indentificarea se efectuează prin metoda mai puţin certă a testării ortodromice.

Astfel de testări servesc pentru identificarea tipului elementului explorat, însă nu arată în ce porțiune a celulei a pătruns electrodul: dendrită, somă sau axon. Deoarece soma este relativ mare în raport cu axonii și dendritele, probabilitatea pătrunderii cu succes, fără a provoca dete-

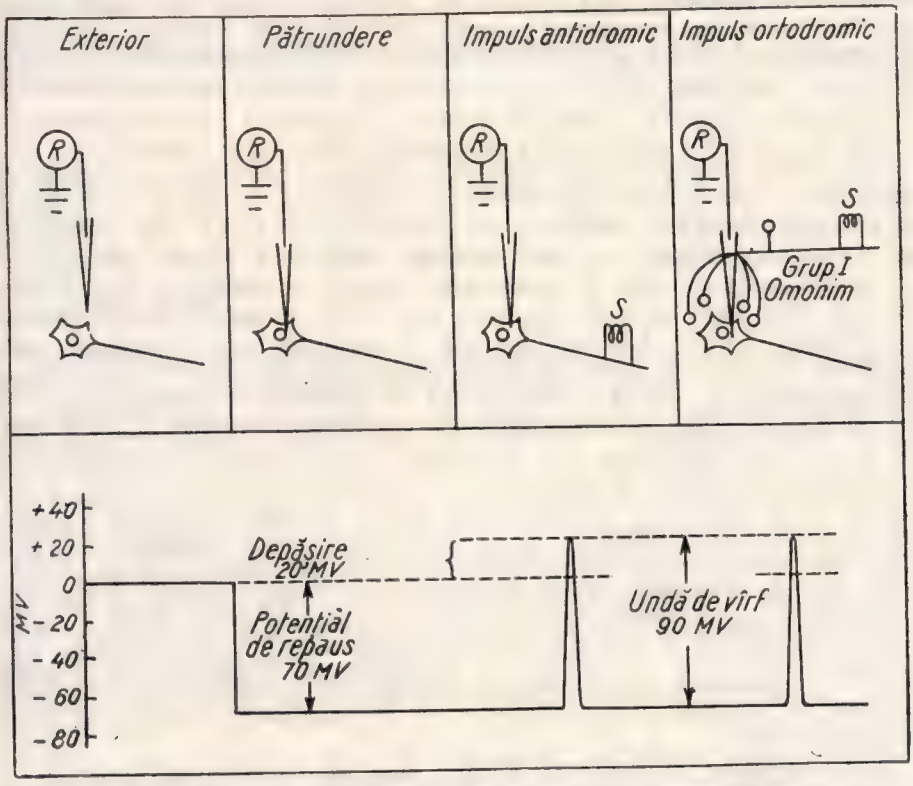


Fig. 89. — Diagrama înregistrării intracelulare a neuronilor motori.

riorări rapide, este maximă, însă în momentul de față nu posedăm criterii absolute pentru a deosebi locul de pătrundere.

Potențialele de acțiune înregistrate cu ajutorul ultramicroelectrozilor în regiuni acelulare (nervi periferici, rădăcini posterioare și anterioare, coloane posterioare) au de obicei o durată de cca. 0,6 milisec. Undele de vîrf înregistrate intracelular în substanța cenușie a măduvei spinării se grupează în două categorii: cele care au o durată de 0,6 milisec. și cele care au o durată de aproximativ 1,5 milisec. Primele reprezintă probabil undele de vîrf axonice, iar celelalte fie undele de vîrf ale somei, fie ale dendritelor.

Potențialele de repaus de membrană ale neuronilor motori. Cînd un neuron motor este înțepat cu un microelectrod, se înregistrează o diferență considerabilă de potențial între microelectrodul intern și mediul extern. Uneori, acest potențial diferențial DC crește progresiv în primele minute; acest fenomen presupune aderența membranei întrerupte în jurul vîrfului microelectrodului și o scădere consecutivă a curenților scurtcircuitați, din care cauză potențialul inițial este citit la valori fals scăzute.

Potențialele de membrană stabile ale neuronilor motori se situează între 60 și 80 mV, cu o valoare medie de cca. 70 mV; ele indică în mod invariabil că interiorul membranei este electronegativ față de exteriorul ei *. Polaritatea membranei celulare în repaus este astfel identică cu aceea a membranei axonului, însă gradul de polarizare apare de regulă întrucîtva mai redus în membrana somei. Valoarea mai scăzută a potențialului membranei somei poate, fie să oglindească bombardamentul sinaptic subliminar continuu, astfel încît potențialul măsurat nu reprezintă un potențial real „de repaus", fie să rezulte din leziunea arborelui dendritic produsă de electrod cînd acesta se apropie de corpul celulei.

Efectuînd un raționament larg prin analogie, am putea presupune că mecanismele care mențin potențialul de membrană în celule și în axoni sînt cel puțin calitativ identice (vezi capitolul al 2-lea). Din păcate, în cazul neuronilor spinali nu este posibilă verificarea acestei presupuneri prin modificarea directă a compoziției ionice a mediului extern care înconjură elementul înțepat, așa cum s-a făcut cu axonii. Modificări ale concentrațiilor ionice intracelulare pot fi obținute prin injectarea electroforetică de ioni, cu ajutorul electrodului care pătrunde [4]; din păcate însă, cantitatea de ioni K^+, care poate fi adăugată lichidului celular în acest mod este mică în comparație cu concentrația internă natural crescută a K^+, iar injectarea are un efect redus asupra potențialului de membrană. Încercările de reducere a concentrației intracelulare a ionilor K^+ prin înlocuirea lor cu un alt cation injectat (Na^+ sau tetrametilamoniu) sînt mai eficiente și produc descreșterile așteptate de 10—30 mV ale potențialului de membrană. Cînd Na^+ reprezintă ionul înlocuitor, voltajul membranei revine, în decurs de cîteva minute, la valoarea sa inițială, probabil din cauză că pompa de Na^+-K^+ restabilește starea ionică de repaus. În urma înlocuirii ionului K^+ cu tetrametilamoniu, restabilirea potențialului de membrană complet are loc mai rapid, probabil din cauză că membrana nu este decît puțin permeabilă față de ionul de tetrametilamoniu.

Concentrațiile evaluate ale ionilor Na^+, K^+ și Cl^- din mediul intern și extern al neuronilor motori ai pisicii sînt prezentate în tabelul 5. Sînt indicate de asemenea potențialele de echilibru ale acestor ioni, calculate pe baza ecuației Nernst. Trebuie să menționăm că în cazul unui potențial de repaus al membranei de —70 mV, ionul K^+ nu este în stare de echilibru ($\varepsilon_{K^+} = -90$ mV). Această inegalitate se datorește probabil faptului că ionul K^+ este pompat activ în interiorul celulei printr-un mecanism metabolic, astfel încît membrana în repaus nu atinge niciodată

---

* Amintim din nou, pentru studenți, că s-a stabilit convențional utilizarea semnelor algebrice + sau — pentru a indica *direcția* polarizării membranei. Astfel, un potențial de membrană de —70 mV arată că interiorul membranei este cu 70 mV negativ față de exteriorul ei. Trebuie să se înțeleagă clar că semnele se referă exclusiv la direcția polarizării și că nu trebuie luate în sensul lor algebric dacă, de pildă, se modifică potențialul de membrană. Astfel o modificare de la —70 la —60 mV este denumită descreștere și nu o creștere a potențialului de membrană, deoarece voltajul absolut de o parte și de alta a membranei descrește, direcția de polarizare rămînînd constantă. Tot astfel, o modificare de la —70 la —80 mV reprezintă un potențial de membrană crescut. Pentru scăderile potențialului de membrană se folosește frecvent termenul de „depolarizare", iar pentru creșterile lui, termenul de „hiperpolarizare".

potențialul de echilibru al lui K^+. Motivele care ne îndreptățesc să presupunem un transport activ de K^+ spre interior vor fi discutate în capitolul următor.

Tabelul 5

Concentrațiile ionice și potențialele de echilibru calculate ale neuronilor motori ai pisicii*

Ioni	*Exterior* (mM./l)	*Interior* (mM./l)	E (mV)
Na^+	150	cca. 15	cca. +60
K^+	5,5	150	−90
Cl^-	125	9	−70

* După Eccles [4].

Potențialele de acțiune ale neuronilor motori. Potențialul de acțiune înregistrat intracelular al unui neuron motor incitat antidromic (fig. 90 *A*) prezintă de regulă o amplitudine totală de 80—100 mV. În cazul unui potențial de repaus de —70 mV, „depășirea" este deci de 10—30 mV; în corpul celulei, ca și în axoni, potențialul de membrană este inversat în timpul potențialului de acțiune. Această inversare în timpul potențialului de acțiune este probabil împiedicată de o permeabilitate crescută față de ionii Na^+, cînd potențialul de membrană este redus la o valoare critică prin fluxul de curent din axon. Fluxul ionilor Na^+ în sensul gradientului lor abrupt de concentrație în interiorul celulei stabilește un potențial de o parte și de alta a membranei, care se apropie de potențialul de echilibru al Na^+ (+60 mV, vezi tabelul 5). Potențialul nu trebuie să ajungă la o astfel de depășire, deoarece permeabilitatea crescută de Na^+ este de scurtă durată și urmează apoi o perioadă de permeabilitate crescută față de K^+, în timpul căreia potențialul de membrană tinde să revină către potențialul de echilibru al K^+ de — 90 mV. Permeabilitatea ridicată față de K^+ este persistentă. În consecință, după unda de vîrf membrana devine hiperpolarizată cu aproximativ 5 mV (adică potențialul de membrană atinge aproximativ —75 mV) și nu revine la nivelul de repaus de —70 mV timp de aproximativ 100 milisec. (fig. 90 *B*).

Aceste concepții sînt sprijinite de observațiile asupra potențialelor de vîrf ale neuronilor motori, în care concentrațiile ionice intracelulare au fost modificate prin injectarea iontoforetică de ioni cu ajutorul electrodului intracelular. Cînd, de exemplu, un curent trece de la un electrod intracelular umplut cu Na_2SO_4 în mediul extern, atunci curentul este transportat de la electrod în lichidul celular de către ionii Na^+, în timp ce curentul spre exterior prin membrană este transportat de către ionii K^+. Astfel, K^+ intracelular este înlocuit de ionii Na^+. S-a mai menționat că un asemenea procedeu reduce potențialul de repaus ca o consecință a pierderii K^+ și a creșterii consecutive a raportului dintre K^+ din exterior și K^+ din interiorul celulei. Acest procedeu provoacă de asemenea o reducere a amplitudinii și ritmului de creștere a potențialului de acțiune, deoarece Na^+ intracelular adăugat reduce gradientul de concentrație Na^+.

Pe lîngă aceasta, cînd K^+ intracelular este înlocuit, fie de ioni Na^+ fie de ioni de tetrametilamoniu, posthiperpolarizarea este abolită, iar panta undei de vîrf este încetinită.

Dacă, aşa cum s-a presupus prin experienţele cu injectare de ioni şi prin raţionamentul în analogie cu axonii, posthiperpolarizarea reprezintă o tendinţă de atingere a potenţialului de echilibru al K^+ în pe-

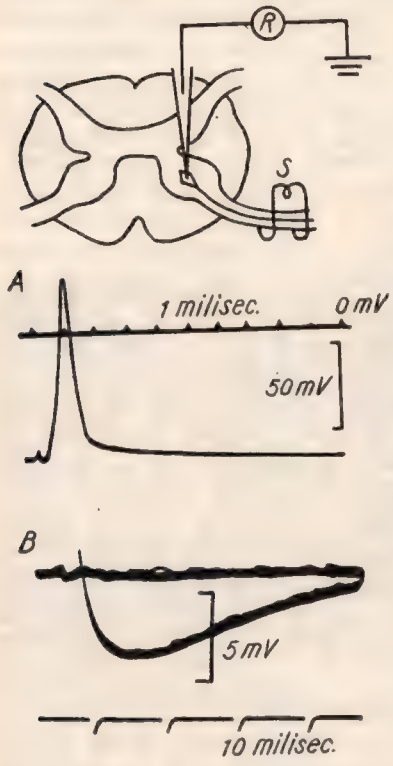


Fig. 90. — Potenţiale de acţiune înregistrate antidromic ale neuronilor motori. Diagrama prezintă dispozitivul electrozilor de înregistrare (*R*) şi de stimulare (*S*). *A* — unda de vîrf antidromică înregistrată pe o bază de timp rapidă şi cu o amplificare mică. *B* — unda de vîrf antidromică înregistrată pe o bază de timp lentă şi cu o amplificare mare pentru a se vedea posthiperpolarizarea. Majoritatea undelor de vîrf au fost în afara ecranului. A se observa că, în timpul restabilirii, traseul depăşeşte potenţialul de repaus indicat prin linia orizontală de bază. Figura a fost executată prin suprapunerea aproximativ a 20 de răspunsuri pe o negativă. (După Eccles, *The neurophysiological basis of mind*, Londra, Oxford Univ. Press, 1953, şi *The Physiology of nerve cells*, Baltimore, Johns Hopkins Press, 1957).

rioada următoare undei de vîrf a permeabilităţii crescute de K^+, nu se poate observa o posthiperpolarizare cînd potenţialul de membrană este adaptat în mod artificial la un ε_{K^+} egal. Eccles [4] a imaginat o tehnică ingenioasă de adaptare a potenţialului de membrană la orice nivel dorit prin introducerea unui microelectrod cu dublă canulă în celulă (vezi desenul din fig. 91). O canulă a electrodului este utilizată pentru înregistrarea potenţialului de membrană în modul obişnuit. Cealaltă canulă este folosită pentru a face să treacă un curent diferenţial scurt (DC) prin membrană şi pentru a varia astfel în mod artificial potenţialul de membrană. Cînd curentul trece de la microelectrod prin membrană în afară, potenţialul de membrană scade, pe cînd un curent care trece din mediul extern prin membrană în electrod hiperpolarizează celula. Dacă curenţii de polarizare sînt scurţi, potenţialul de membrană poate fi adaptat la orice nivel dorit, fără o modificare importantă a concentraţiilor ionice. Fig. 91 ilustrează modul în care astfel de variaţii ale potenţialului de

membrană influențează hiperpolarizarea consecutivă a unei unde antidromice de vîrf. Dat fiind că potențialul de membrană este redus sub nivelul de repaus, postpotențialul crește ca amplitudine, în timp ce hiperpolarizarea artificială determină scăderea postpotențialului.

Legătura dintre potențialul de membrană și posthiperpolarizare este reprezentată grafic în fig. 91. De obicei, nu este practic posibilă hiperpo-

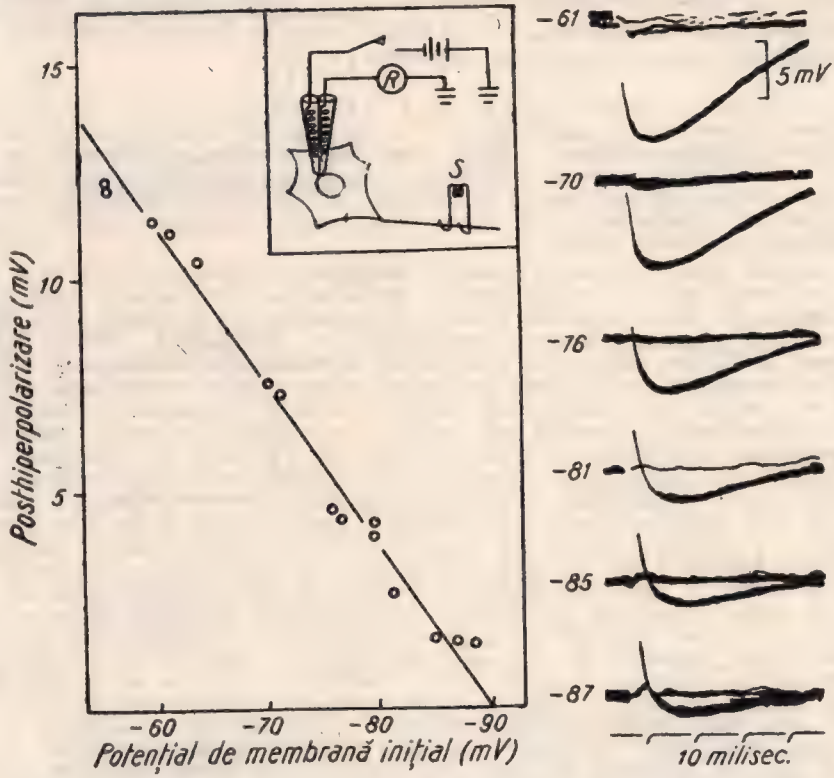


Fig. 91. — Efectul potențialului de membrană asupra amplitudinii posthiperpolarizării. Traseele prezintă posthiperpolarizarea înregistrată la diverse potențiale de membrană stabilite prin trecerea curentului prin canula de polarizare a microelectrodului cu dublă canulă. Numerele de la stînga traseelor indică potențialul de membrană. Graficul arată că posthiperpolarizarea este absentă în cazul unui potențial de membrană de 90 mV. (După Eccles, *The Physiology of nerve cells*, Baltimore, Johns Hopkins Press, 1957).

larizarea celulei în măsură suficientă pentru a reduce la zero posthiperpolarizarea, deoarece în cazul unor potențiale de membrană atît de ridicate, impulsul poate să nu cuprindă celula. Se poate însă observa că punctele se adaptează destul de bine pe o linie dreaptă care, prin extrapolare, intersectează abscisa la un potențial de membrană de aproximativ 90 mV. Faptul că intersecția se produce la acest punct denotă că schimbul de K^+, care este probabil răspunzător de hiperpolarizarea următoare undei de vîrf este „satisfăcător" sau echilibrat numai cînd potențialul de membrană este de —90 mV sau cu cca. 20 mV deasupra valorii de repaus. Calculată

pe baza ecuației Nernst și presupunînd o concentrație externă de K^+ de 5,5 mM./l și $\varepsilon_{K^+} = -90$ mV, concentrația internă de K^+ trebuie să fie de aproximativ 150 mM./l sau aproximativ de două ori mai mare decît aceea necesară pentru a menține potențialul de repaus al membranei la —70 mV. Concentrația internă de K^+ este neașteptat de ridicată, deoarece K^+ este pompat în interiorul celulei împotriva gradientului său de concentrație de către un proces metabolic activ. Avem motive să credem că mecanismul care pompează K^+ în celulă este în legătură cu acela care pompează Na^+ spre exterior (vezi capitolul 1).

Originea undelor de vîrf ale neuronilor motori [4, 13]. Segmentul ascendent al undei de vîrf a neuronului motor prezintă ca element caracteristic o ușoară ancoșă cînd depolarizarea s-a efectuat la cca. 30—40 mV. Această ancoșă reprezintă o trăsătură constantă cînd unda de vîrf este produsă de un impuls antidromic, de un impuls presinaptic sau de un curent de depolarizare care trece direct prin membrană printr-o canulă a electrodului cu dublă canulă.

Analiza arată că ancoșa reflectă propagarea depolarizării de la o porțiune cu prag redus a celulei spre o porțiune cu prag ridicat. Cînd celula este deprimată, de exemplu în timpul refacerii după o descărcare precedentă, unda de vîrf nu atinge deseori amplitudinea sa completă de 80—100 mV, ci descrește de la un maxim de cca. 30—40 mV deasupra nivelului de repaus. Cu alte cuvinte, în celula deprimată amplitudinea undei de vîrf este aproape egală sau puțin mai mică decît aceea a ancoșei observată la undele de vîrf cu amplitudine completă ale celulei nedeprimate. În cazul undelor de vîrf provocate antidromic se poate observa că porțiunea de membrană care dă naștere unei unde de vîrf mici este împiedicată în această acțiune, cînd membrana este depolarizată cu cca. 10 mV. Din diverse motive se crede că unda de vîrf mică cu prag redus, denumită undă de vîrf A de către Fuortes și colab. [13], își are originea în regiunea discului axonic sau în segmentul inițial al axonului. Unda de vîrf B cu nivel mai ridicat pare să-și aibă originea în somă și (sau) în dendrite. Eccles [4] a presupus că unda de vîrf mică cu prag scăzut își are originea în segmentul inițial al axonului și a numit-o „unda de vîrf SI" (a segmentului inițial). Unda de vîrf cu prag ridicat a fost denumită de el „unda de vîrf SD", deoarece el considera că aceasta își are originea în somă și în dendrite. Cu privire la incertitudinea asupra originii exacte a celor două componente, desemnarea lor prin „A" și „B" este preferabilă. Fuortes și colab. [13] au arătat că o undă de vîrf A provocată ortodromic reprezintă tot ceea ce este necesar pentru a genera o undă de vîrf completă în axon; ca atare, o transmisie sinaptică efectivă trebuie să includă numai o fracțiune din membrana postsinaptică totală.

Excitația sinaptică; potențialul postsinaptic de excitație (PPSE). Fig. 92 *A* reprezintă un potențial de acțiune înregistrat intracelular al unui neuron motor supus la un impuls aferent omonim liminar de grup I. Înainte de instalarea undei de vîrf, apare o ușoară depolarizare; cînd aceasta atinge aproximativ 10 mV, se produce unda de vîrf. Se observă în mod constant un prepotențial de acest tip la neuronii supuși impulsurilor presinaptice de excitație și se consideră că el oglindește modificarea preexcitatoare provocată în membrană de către impulsul de excitație. Din această cauză, prepotențialul este denumit potențial postsinaptic de excitație sau PPSE [4].

Pentru cercetarea desfășurării complete în timp a PPSE este necesar să se evite incitația celulei, deoarece unda de vîrf acoperă totul, cu excepția fazei ascendente a PPSE. Incitația poate fi prevenită prin reducerea amplitudinii impulsului aferent pînă cînd PPSE provocat este prea mic pentru a genera o undă de vîrf sau, cu alte cuvinte, prin înregistrarea

celulei cînd aceasta se găsește mai degrabă în zona subliminară decît în cea de descărcare *.

În fig. 92 *D*, *E* și *F* sînt prezentate cîteva exemple. PPSE începe la aproximativ 0,5 milisec. după pătrunderea impulsului aferent primar în măduva spinării, se ridică la un maxim în decurs de 1,0 pînă la 1,5 milisec.

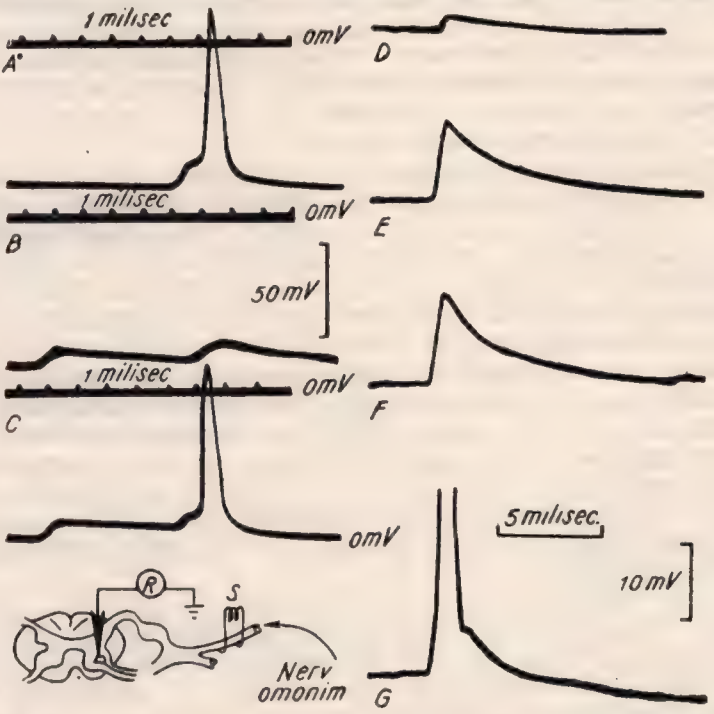


Fig. 92. — Răspunsurile neuronilor motori înregistrate intracelular față de impulsuri aferente omonime de grupa I. A — răspuns la impuls pur liminar. *B* — răspuns la două impulsuri subliminare. *C* — identic cu *B*, cu excepția faptului că intervalul dintre impulsuri este redus în așa fel, încît al doilea PPSE se sumează cu primul și descarcă celula. *D—G* — răspunsuri ale unei alte celule la impulsurile aferente de intensitate crescîndă. În *G*, PPSE atinge pragul și celula se descarcă. (După Eccles, *The neurophysiological basis of mind*, London, Oxford Press, 1953).

de la generarea sa și apoi coboară încet în decursul unui interval de timp aproximativ exponențial, cu o constantă de timp ceva mai mare de 4 milisec. Este semnificativ că desfășurarea în timp a descreșterii PPSE este de același ordin ca și aceea a curbei de facilitare, determinată prin metoda de condiționare-testare aplicată maselor de neuroni motori.

* O metodă adecvată pentru cercetarea PPSE fără complicația suprapunerii undelor de vîrf constă în emiterea impulsului de grup I pe calea sinergică heteronimă. Astfel de impulsuri produc un PPSE care nu se poate deosebi de PPSE produs de către impulsul postsinaptic subliminar emis pe calea omonimă.

Fig. 92 *D*, *E* și *F* prezintă o altă caracteristică a PPSE, și anume aceea că el este un proces gradat capabil de sumație. Spre deosebire de amplitudinea undei de vîrf propagate, care se comportă conform legii „tot sau nimic", amplitudinea PPSE reprezintă o funcție directă a mărimii impulsului. Mai mult decît atît, cînd două impulsuri subliminare sînt emise într-un interval de timp mai mic decît timpul de descreștere al PPSE, ca în fig. 92 *B* și *C*, atunci cel de al doilea PPSE se poate însuma cu „finalul" primului PPSE, provocînd o depolarizare suficientă (în acest caz cca. 13 mV) pentru descărcarea neuronului. Comportarea PPSE este deci strict paralelă cu procesul de facilitare și se poate presupune că reprezintă manifestarea electrică a acestui proces.

Cînd potențialul de membrană este modificat artificial prin trecerea unor curenți scurți de polarizare printr-un electrod intracelular, PPSE provocat de un impuls de excitație prezintă o importantă modificare de amplitudine și configurație. Pe măsură ce potențialul de membrană scade, atît amplitudinea cît și gradul de creștere al PPSE se micșorează, pînă cînd — dacă potențialul de membrană este stabilit artificial la cca. 0 mV — impulsul de excitație nu mai produce nici o modificare a potențialului de membrană. Cînd curentul de polarizare este de așa natură încît inversează potențialul de membrană (adică face ca exteriorul celulei să fie negativ față de interior), atunci PPSE este inversat ca semn. În felul acesta, procesul care stă la baza PPSE pare să fie un proces aflat în echilibru la aproximativ 0 mV ; cînd potențialul de membrană este deasupra sau dedesubtul acestei valori, un impuls de excitație face ca membrana să tindă spre această valoare de echilibru. În celula normală, desigur, efectul este depolarizarea.

Pentru o serie de motive, pare verosimil ca impulsurile de excitație să provoace o creștere nespecifică a permeabilității față de toți ionii. De exemplu, injectarea a diferiți ioni în interiorul celulei are un efect redus sau chiar nul asupra amplitudinii și desfășurării în timp a PPSE. Aceste date sînt cel mai bine explicate prin ipoteza că impulsurile de excitație scurtcircuitează* membrana postsinaptică în apropierea butonilor sinaptici, permițînd ionilor să curgă de-a lungul gradienților lor de concentrație și să reducă astfel potențialul de membrană. Gradul de depolarizare este în funcție de numărul „scurtcircuitelor" produse, iar acest număr este în funcție, la rîndul său, de numărul butonilor sinaptici activați. Dacă PPSE reduce potențialul de membrană cu aproximativ 10 mV (adică la aproximativ —60 mV), pragul este atins, iar membrana devine în mod specific intens permeabilă — mai întîi pentru ionii Na^+ și apoi pentru cei K^+ — și o undă de vîrf propagată ia naștere.

Trebuie să recunoaștem că PPSE este foarte asemănător cu potențialul de placă terminală înregistrat la nivelul plăcilor terminale motorii în cazul excitării fibrelor motorii. Potențialul de placă terminală rezultă din eliberarea unui mediator chimic, probabil acetilcolina. Este verosimil

---

* Termenul de „scurtcircuit" este utilizat aici într-un sens relativ. Calculele arată că, în timpul acțiunii presinaptice maxime, rezistența totală a membranei scade de la aproximativ 8×10^5 ohmi pînă la 5×10^5 ohmi. Această ultimă rezistență se compune din mai multe rezistențe ridicate legate paralel, rezistențele porțiunii de membrană de sub butonii activați și neactivați [4].

ca și butonii sinaptici de excitație să elibereze un mediator chimic, sub acțiunea căruia membrana postsinaptică subiacentă devine intens permeabilă față de toți ionii, întocmai după cum mediatorii neuromusculari fac ca placa terminală să devină permeabilă față de toți ionii. Din păcate, mediatorul central al excitației nu a fost identificat; este posibil să nu existe numai o singură substanță de acest fel. Deși există unele motive să credem că acetilcolina reprezintă mediatorul excitației spre unele din sinapsele spinale, nu pare probabil ca acetilcolina să fie factorul transmițător între fibrele aferente ale rădăcinii posterioare și neuronii motori, deoarece analiza arată că fibrele rădăcinii posterioare conțin foarte puțină acetilcolină și colinacetilază (o enzimă care acetilează colina în prezența ATP) [8]. O expunere completă cu privire la încercările de identificare a mediatorilor la nivelul diferitelor joncțiuni sinaptice este făcută de Eccles în monografia sa [4].

Inhibiția sinaptică centrală; potențialul postsinaptic de inhibiție (PPSI). Dacă un neuron motor în repaus este supus unor impulsuri inhibitoare transmise pe calea antagonistului său heteronim, membrana suferă deseori o hiperpolarizare trecătoare, așa cum se vede în fig. 93. Modificarea potențialului de membrană după un impuls sinaptic inhibitor se numește potențialul postsinaptic de inhibiție sau, pe scurt PPSI [4]. PPSI, la fel ca și PPSE, reprezintă un răspuns gradat nepropagat al celulei postsinaptice față de activarea presinaptică. PPSI începe de regulă de la 1,25—1,5 milisec. după pătrunderea impulsului aferent primar în măduva spinării, atinge un maxim în decurs de 1,5—2,0 milisecunde și descrește cu o constantă de timp de cca. 3 milisec. În celulele cu potențiale de repaus normale ale membranei de aproximativ 70 mV, amplitudinea PPSI depășește rareori 5 mV. (Cu alte cuvinte, potențialul de membrană poate crește pînă la 75 mV după un impuls aferent inhibitor). În timpul PPSI, capacitatea de răspuns a celulei la impulsul de excitație este diminuată. Această capacitate de răspuns diminuată se datorește în parte hiperpolarizării membranei în timpul PPSI, însă, după cum vom vedea mai jos, hiperpolarizarea postsinaptică nu explică integral eficiența unui impuls inhibitor.

Spre deosebire de PPSE, care este puțin influențat de injecțiile de ioni, PPSI este în mare măsură modificat prin injecțiile care schimbă concentrația internă a Cl^- sau K^+. Injecția de ioni Cl^-, de exemplu, transformă un PPSI hiperpolarizat într-un potențial depolarizat; de fapt, în urma injectării de ioni Cl^-, un impuls în mod normal inhibitor poate să provoace o depolarizare suficientă pentru a incita celula. În mod similar, înlocuirea K^+ intracelular prin ioni Na^+ sau tetrametilamoniu transformă de asemenea PPSI într-un răspuns depolarizat. Aceste observații arată că procesul inhibitor își exercită efectul prin modificarea permeabilității membranei față de ioni mici K^+ și Cl^-.

Trebuie să reamintim că potențialul de echilibru K^+ este de aproximativ —90 mV; ionul Cl^- pare să fie în echilibru în cazul unei valori de —70 mV a potențialului de repaus al membranei. În consecință, ne putem aștepta ca, dacă procesul inhibitor selectiv mărește permeabilitatea membranei față de ionii mici (K^+ și Cl^-), potențialul de membrană să tindă spre o valoare medie între potențialele de echilibru respective ale

acestor doi ioni. După cum se vede în fig. 94, cînd potențialul de membrană se stabilește artificial la —80 mV, impulsul inhibitor nu provoacă un PPSI decelabil. Cînd potențialul de membrană este sub 80 mV, PPSI constituie un răspuns depolarizat. Aceste constatări experimentale sînt deci în concordanță cu ipoteza că impulsurile inhibitorii măresc permeabi-

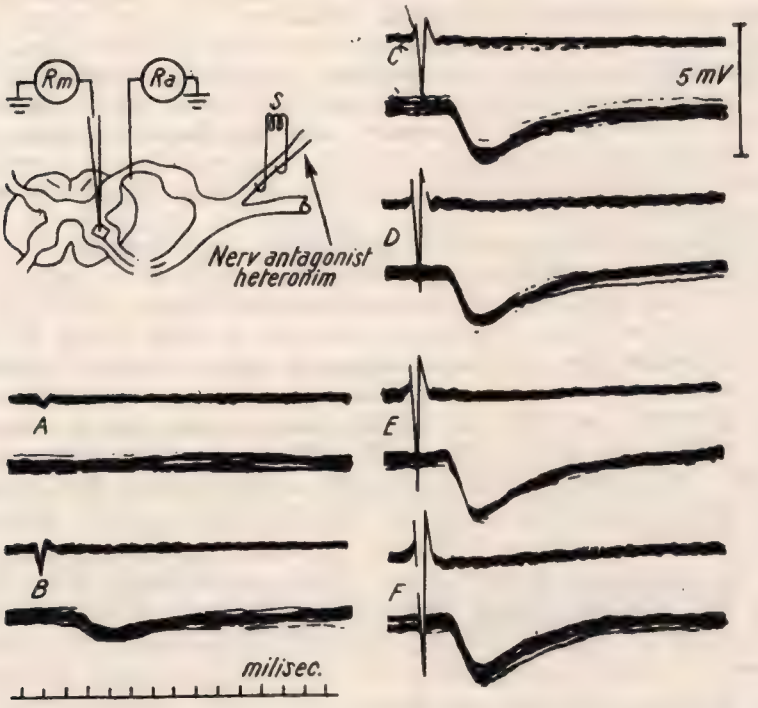


Fig. 93. — Potențialele postsinaptice de inhibiție înregistrate intracelular (PPSI). Răspunsuri înregistrate la nivelul neuronului motor al bicepsului semitendinos consecutiv unui impuls aferent de grupa I, transmis prin nervul cvadricepsului (calea antagonistă heteronimă). Traseele *A—F* prezintă impulsul aferent (traseul superior) și răspunsul intracelular (traseul inferior) pe măsura creșterii progresive a intensității stimulului. Fiecare înregistrare este alcătuită din suprapunerea mai multor trasee. (După Eccles, *The physiology of nerve cells*, Baltimore, Johns Hopkins Press, 1957).

litatea față de K^+ și Cl^- și tind să deplaseze potențialul de membrană către — 80 mV (media potențialelor de echilibru ale Cl^- și K^+).

În neuronii cu un potențial de repaus normal și cu o compoziție internă ionică normală, PPSI este hiperpolarizant. Totuși, un impuls inhibitor deprimă neuronul motor chiar dacă PPSI este de tip depolarizant, de pildă dacă PPSI este produs într-o celulă artificial hiperpolarizată de către un curent polarizant. De aici rezultă că simpla hiperpolarizare nu constituie singura cauză a depresiunii de inhibiție. Se pare mai curînd că, din cauza stabilizării temporare a membranei aproape de potențialul de echilibru pentru PPSI (—80 mV), devine dificilă depolarizarea membranei

pînă la nivelul necesar (aproximativ —60 mV) pentru determinarea unei creşteri a permeabilităţii faţă de Na^+.

Se poate presupune că diferenţa dintre fibrele nervoase excitatorii şi cele inhibitorii constă în mediatorii chimici pe care îi eliberează aceste fibre. Mediatorul excitator provoacă o creştere nespecifică a permeabili-

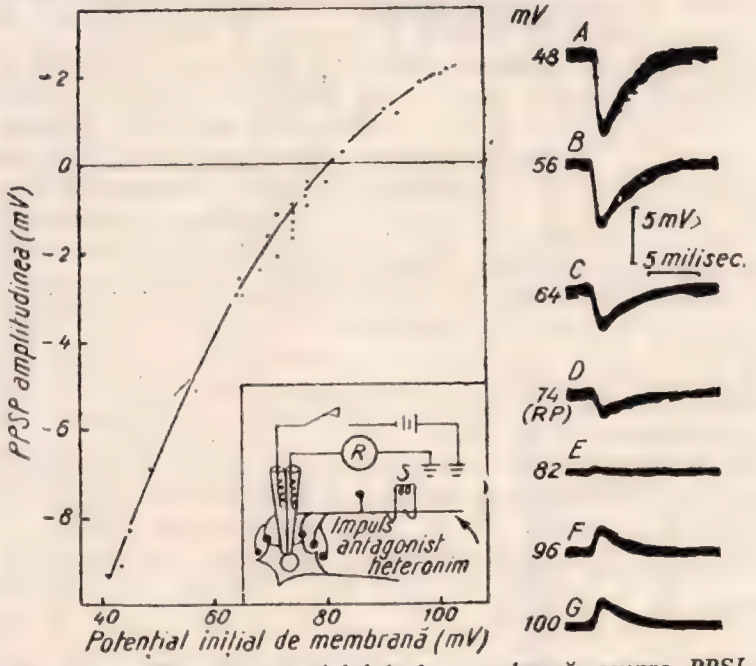


Fig. 94. — Efectul potenţialului de membrană asupra PPSI. Traseele reprezintă înregistrarea intracelulară a PPSI provocat de impulsul aferent antagonist heteronim de grupul I, în cazul unui potenţial de membrană modificat artificial printr-un electrod de polarizare. Cifrele de la stînga traseului indică potenţialul de membrană; *RP* — potenţialul de repaus. Graficul arată că PPSI reprezintă un răspuns hiperpolarizant, cînd potenţialul de membrană este sub 80 mV, însă devine un răspuns depolarizant, cînd potenţialul de membrană depăşeşte 80 mV. (După Eccles, *The physiology of nerve cells*, Baltimore, Johns Hopkins Press, 1957).

tăţii faţă de toţi ionii, în timp ce mediatorul inhibitor provoacă o creştere specifică a permeabilităţii faţă de ionii mici, dintre care Cl^- şi K^+ constituie speciile importante care se întîlnesc în natură. S-a demonstrat recent că acidul γ-aminobutiric (GABA), care poate fi izolat din ţesutul nervos, exercită o acţiune asemănătoare unui impuls inhibitor asupra anumitor neuroni ai crustaceelor [15]. Mediatorul inhibitor al sinapselor spinale ale mamiferelor nu a fost încă identificat. *

* Problema mediaţiei chimice inhibitorii din sistemul nervos central pare mai complexă, deoarece alături de acidul γ-aminobutiric, rezultat din decarboxilarea acidului glutamic, în compoziţia factorului inhibitor (I) descoperit de Florey (1953) în creierul mamiferelor, intră acidul γ-guanidinbutiric, acidul β-guanidinpropionic şi γ-aminobutirilcolina, care de asemenea posedă unele acţiuni inhibitorii.

Deşi mecanismele descrise mai sus explică satisfăcător unele aspecte ale inhibiţiei sinaptice, există totuşi motive să credem că participă şi alte mecanisme. O dificultate serioasă constă în latenţa prelungită a instalării PPSI (1,25—1,5 milisec. după ce impulsul ajunge la măduva spinării),

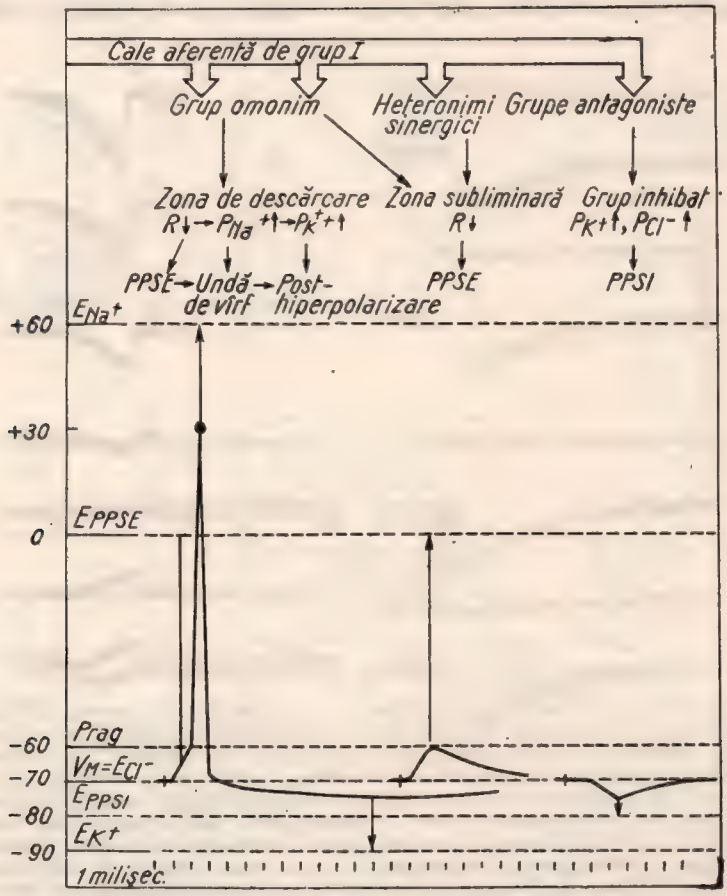


Fig. 95. — Diagramă sumară a conexiunilor şi fenomenelor monosinaptice. Sus : conexiunile funcţionale ale fibrelor aferente de grupa I şi modificările de permeabilitate pe care ele le exercită asupra diferitelor grupe de neuroni motori; *R* — rezistenţa membranei; *P* — permeabilitatea. *Jos :* răspunsurile înregistrate intracelular şi potenţialele de echilibru (*E*) spre care fiecare proces tinde să deplaseze potenţialul de membrană; *Vm* — potenţialul de repaus al membranei.

În ceea ce priveşte acidul γ-aminobutiric, cercetările din ultimii ani au precizat că, în anumite condiţii experimentale, acesta acţionează atît în sens inhibitor, cît şi excitator, în funcţie de calea de administrare, prin mecanismul influenţării proceselor metabolice furnizoare de energie.

După Hayashi (1959), adevăratul mediator chimic inhibitor ar fi produsul de β-hidroxilare al acidului γ-aminobutiric, denumit acidul γ-amino-β-hidroxibutiric, prevăzut cu acţiuni centrale de tip inhibitor de 10—50 de ori mai puternice decît ale substanţei de origine (nota Editurii medicale).

întrucît curbele de inhibiție determinate la masele de neuroni motori arată că depresiunea de inhibiție începe cu mult mai precoce. Frank și Fourtes [12] au constatat că unii neuroni motori supuși impulsurilor inhibitorii nu prezintă modificări ale potențialului de membrană și nici modificări de prag la excitația directă prin intermediul microelectrodului.

Totuși un astfel de impuls de inhibiție reduce cu 50% PPSE produs printr-un impuls omonim de excitație și previne incitarea celulei. În asemenea cazuri este deci evident că inhibiția are un caracter presinaptic, adică impulsul inhibitor blochează într-un mod oarecare impulsurile de excitație înainte ca acestea să ajungă la celula postsinaptică. Nu se cunoaște mecanismul unei asemenea „inhibiții la distanță".

Sinteza mecanismelor sinaptice. Acum este posibilă o reconstituire întrucîtva detaliată a modificărilor care se produc în măduva spinării cînd în interiorul ei se dirijează un impuls aferent de grup I (fig. 95). La nivelul sinapselor omonime, impulsul pune în libertate un mediator care determină creșterea permeabilității față de toți ionii și permite scăderea voltajului de o parte și de alta a membranei. În unele celule se vor produce multe scurtcircuitări, deoarece celulele primesc mulți butoni sinaptici activi. În aceste celule, cînd depolarizarea atinge aproximativ 10 mV mai puțin decît potențialul de membrană în repaus, are loc o creștere mare și bruscă a permeabilității față de Na^+, astfel încît potențialul de membrană se deplasează rapid către potențialul de echilibru al Na^+; ca urmare, potențialul de o parte și de alta a membranei se inversează. Consecutiv creșterii permeabilității față de Na^+ crește și permeabilitatea față de K^+, deplasînd potențialul de membrană înapoi spre potențialul de echilibru K^+ de —90 mV. Cînd permeabilitatea față de K^+ dispare, potențialul de membrană revine la nivelul de repaus de aproximativ —70 mV.

Alți neuroni motori omonimi, precum și neuronii motori sinergici heteronimi, primesc mai puțini butoni activi și se situează, prin urmare, în zona subliminară a impulsului de excitație. În asemenea neuroni motori, acțiunea de scurtcircuitare a impulsurilor excitatoare este insuficientă pentru a reduce potențialul de membrană la nivelul critic necesar pentru a activa creșterea permeabilității față de Na^+. În consecință, aceste celule nu se descarcă, dar excitabilitatea lor se mărește în timpul desfășurării PPSE.

În sfîrșit, impulsul exercită un efect asupra grupului antagonist heteronim de neuroni motori. În acest caz, impulsurile presinaptice provoacă eliberarea unui mediator inhibitor, care determină creșterea permeabilității față de ionii K^+ și Cl^-. Ca urmare, potențialul de membrană este deviat spre —80 mV, iar excitabilitatea celulei scade. Pe lîngă aceasta, impulsurile inhibitoare pot bloca impulsurile excitatoare în fibrele presinaptice printr-un mecanism încă necunoscut.

BIBLIOGRAFIE

1. BISHOP G. H. și O'LEARY J. — *J. Neurophysiol.*, 1938, *1*:391.
2. BROCK L. G., COOMBS J. S. și ECCLES J. C. — *J. Physiol.*, 1952, *117*:341.
3. COOMBS J. S., CURTIS D. R. și ECCLES J. C. — *Nature (Lond.)*, 1956, *178*:1049.

4. ECCLES J. C. — *The physiology of nerve cells*, Baltimore, Johns Hopkins Press, 1957, ix, 270 p.
5. ECCLES J. C., FATT P. şi LANDGREN S. — *J. Neurophysiol.*, 1956, *19*:75.
6. ECCLES J. C. şi McINTYRE A. K. — *J. Physiol.*, 1953, *121* : 492.
7. ECCLES J. C. şi RALL W. — *Proc. roy. Soc.*, 1951, *B138*:475.
8. FELDBERG W. şi VOGT M. — *J. Physiol.*, 1948, *107*:372.
9. FRANK K. şi FOURTES M. G. F. — *J. Physiol.*, 1956, *134*:451.
10. FRANK K. şi FOURTES M. G. F. — *J. Physiol.*, 1955, *130*:625.
11. FRANK K. şi FOURTES M. G. F. — *J. Physiol.*, 1956, *131*:424.
12. FRANK K. şi FOURTES M. G. F. — *Fed. Proc.*, 1957, *16*:39.
13. FOURTES M. G. F., FRANK K. şi BECKER M. C. — *J. gen. Physiol.*, 1957, *40*:735.
14. KEMP E. H., COPÉE G. E. şi ROBINSON E. H. — *Amer. I. Physiol.*, 1937, *120*:304.
15. KUFFLER S. W. şi EDWARDS C. — *J. Neurophysiol.*, 1958, *21*:589.
16. LLOYD D. P. C. — *J. Neurophysiol.*, 1941, *4*:184.
17. LLOYD D. P. C. — *Yale J. Biol. Med.*, 1945, *18*:117.
18. LLOYD D. P. C. — *J. Neurophysiol.*, 1946, *9*:421.
19. LLOYD D. P. C. — *J. Neurophysiol.*, 1946, *9* : 439.
20. LLOYD D. P. C. — *J. gen. Physiol.*, 1949, *33*:147.
21. LLOYD D. P. C., HUNT C. C. şi McINTYRE A. K. — *J. gen. Physiol.*, 1955, *38*:307.
22. LORENTE de NÓ R. — *J. Neurophysiol.*, 1938, *1*:187.
23. LORENTE de NÓ R. — *J. Neurophysiol.*, 1938, *1*:207.
24. RALL W. — *Science*, 1957, *126*:454.
25. RENSHAW B. — *J. Neurophysiol.*, 1940, *3*:373.
26. WOODBURY J. W. şi PATTON H. D. — *Cold Spr. Harb. Symp. quant. Biol.*, 1952, *17*:185.

Capitolul al 6-lea

Reglarea reflexă a mişcării şi posturii

Harry D. Patton

Funcţia reflexelor

Reflexul de flexiune
Calea aferentă şi organizarea sinaptică a reflexului de flexiune
Reflexul de păşire
Reflexul tendinos
Reflexul de întindere sau miotatic
Receptorii din muşchi şi tendoane
Proprietăţile de descărcare a receptorilor de întindere
Fibrele aferente care inervează receptorii de întindere
Receptorul reflexului de întindere
Fenomenul „lamei de briceag"; inhibiţia autogenă.
Corpusculii Golgi şi inhibiţia autogenă
Conexiunile centrale ale fibrelor din grupa IB
Sumarul căilor reflexe
Fibrele fuzimotorii şi reglarea fusului
Activitatea reflexă a sistemului fuzimotor

Semnificaţia clinică a reflexelor

Hiporeflexia
Hiperreflexia
Reflexele patologice
Deducţii trase din examinarea reflexelor

Funcţia reflexelor

În capitolul precedent au fost analizate cîteva arcuri reflexe simple în scopul clasificării principiilor transmisiunii sinaptice. În capitolul prezent va fi examinat rolul *funcţional* al reflexelor spinale în coordonarea posturii şi a activităţii motorii fazice. Încă de la început trebuie scos în evidenţă faptul că, pentru stabilirea funcţiei arcurilor reflexe la animalele intacte, anumite procedee experimentale, admisibile atunci cînd se analizează mecanismele sinaptice, sînt excluse sau, în cel mai bun caz, folosite cu rezerve. De exemplu, în experienţele descrise în capitolul al 5-lea, descărcările reflexe au fost de obicei provocate prin aplicarea de şocuri electrice unor fascicule de fibre aferente anume alese. În acest caz, sînt

excitate în același timp mai multe fibre aferente, astfel că neuronii motori spinali primesc „un pachet" de impulsuri cu acțiune relativ scurtă.

În studiul sinapselor, bombardarea sincronă a neuronilor motori este un procedeu util și în același timp justificabil, deoarece permite măsurarea exactă a desfășurării în timp a fenomenelor sinaptice. Totuși, în natură, acțiunea reflexă își are originea în organele receptoare, iar impulsurile aferente către neuronii motori sînt rareori sincrone, deoarece receptorii se descarcă în mod repetat și în faze diferite. Un impediment chiar și mai serios pentru excitația unui trunchi nervos îl constituie faptul că fibre aferente din specii funcționale diferite pot fi excitate în mod nenatural împreună, deoarece corelația dintre dimensiunea fibrei (în consecință dintre prag) și specia funcțională a fibrei nu este absolută. De exemplu, chiar și fibrele aferente din grupa I ale nervilor musculari nu sînt omogene din punct de vedere funcțional (vezi mai jos). Prin urmare, în capitolul prezent atenția va fi concentrată în primul rînd asupra experiențelor în care reflexele sînt provocate prin excitarea naturală a receptorilor.

De asemenea, cînd se evaluează semnificația funcțională a reflexelor, accentul se pune pe observațiile care se fac atunci cînd arcurile reflexe sînt atît de intacte și neinfluențate de medicamente pe cît permit cerințele umane de a se evita pricinuirea de dureri. Studiul reflexelor într-o „stare naturală" autentică este imposibil, deoarece principiul incertitudinii este valabil în aceeași măsură la sistemele fiziologice și la cele fizice. Totuși, unele procedee (ca de exemplu secționarea rădăcinilor și anestezia profundă) care sînt necesare în vederea determinării proprietăților fundamentale ale *componentelor* reflexe pot și trebuie să fie eliminate atunci cînd sînt cercetate proprietățile întregului *sistem*. Cu alte cuvinte, scopul acestui capitol este de a prezenta mai curînd o imagine *sintetică* decît una pur *analitică* a funcției reflexe, scoțînd în evidență în primul rînd comportarea componentelor arcului reflex, care acționează în comun, în mod independent una față de alta, și abia în al doilea rînd comportarea lor într-o stare de izolare controlată.

Reflexul de flexiune [31]. Un preparat adecvat pentru studiul tipurilor de reflexe spinale îl constituie un animal la care măduva spinării a fost secționată transversal în mod permanent, deasupra umflăturii lombosacrate — „un animal spinal" *. Segmentele de sub nivelul secțiunii sînt desigur insensibile, și, prin urmare, tipurile de reflexe ale acestor segmente pot fi studiate nestînjenit fără a se utiliza medicamente anestezice. Pe un astfel de preparat, excitația pielii sau a structurilor profunde ale membrelor posterioare produce o varietate de mișcări și de posturi care pot fi efectuate numai prin intermediul arcurilor reflexe spinale, deoarece măduva inferioară a fost izolată de structurile supraspinale, prin secționarea transversală. Două tipuri de reflexe spinale sînt deosebit de marcate — *reflexul de flexiune* și *reflexul tendinos*.

Reflexul de flexiune este provocat printr-o excitație nocivă (ciupire, ardere, excitație electrică intensă) a pielii în special, deși excitația similară a organelor profunde, după îndepărtarea sau denervarea pielii, este de

* În experiențele acute, măduva spinării este uneori secționată transversal la nivelul C_1, iar animalul este menținut în viață prin respirație artificială. Un asemenea animal este denumit preparat „spinal superior" sau „decapitat".

asemenea eficace. Răspunsul reflex constă în contracţia muşchilor flexori *omolaterali* ai gleznei, genunchiului şi şoldului, astfel că membrul este retras în întregime din faţa stimulului nociv. Palparea muşchilor dezvăluie că atunci cînd muşchii flexori se contractă, muşchii extensori se relaxează, fenomen care sugerează că neuronii motori extensori sînt inhibaţi. Astfel, fibrele aferente care contribuie la reflexul de flexiune, stabilesc conexiuni *reciproce* (vezi capitolul al 5-lea) cu neuroni motori omolaterali, astfel încît retragerea prin flexiune a membrului nu este împiedicată de contracţia simultană a muşchilor extensori antagonişti. Deoarece stimulul capabil să provoace reflexul de flexiune este nociv pentru ţesuturi, Sherrington [31] l-a denumit reflex *nociceptiv*, şi, întrucît contracţia reflexă are ca rezultat retragerea extremităţii de lîngă stimulul nociv, acest autor a considerat că reflexul de flexiune are un caracter de protecţie.

La pisică, lipsind de obicei la om, această retragere reflexă a membrului excitat este deseori însoţită de contracţia muşchilor extensori şi de relaxarea muşchilor flexori ai extremităţii controlaterale corespunzătoare. Această componentă controlaterală este cunoscută sub numele de *reflex de extensie încrucişată*. Acesta nu este un reflex separat, ci este sau accesoriu reflexului de flexiune sau face parte din el. Fibrele aferente care contribuie la reflexul de flexiune emit în măduva spinării controlaterală ramuri colaterale care au conexiuni reciproce opuse celor din măduva spinării omolaterală. Acest dispozitiv este cunoscut sub numele de *inervaţie reciprocă dublă*. Prin reflexul încrucişat de extensie se asigură susţinerea greutăţii corpului atunci cînd membrul omolateral se flectează.

Adeseori, cînd stimulul nociv se prelungeşte, reflexul încrucişat de extensie nu se mai menţine, fiind înlocuit prin mişcări de păşire, care alternează în mod ritmic. Pentru a folosi cuvintele lui Sherrington: „piciorul excitat este retras de lîngă traumă, iar celelalte picioare o iau la goană".

Reflexul de flexiune se caracterizează în mod special printr-un larg cîmp receptiv şi o sferă extinsă de acţiune asupra muşchilor. În general vorbind, o excitaţie nocivă aplicată într-un punct oarecare al membrului, provoacă contracţia reflexă a muşchilor flexori la nivelul tuturor articulaţiilor membrului. Totuşi, contracţia nu este stereotipă, deoarece intensitatea relativă a contracţiilor diferiţilor muşchi variază în raport cu locul excitaţiei. Fig. 96 reprezintă participarea relativă a trei muşchi flexori la mişcarea reflexă a membrului provocată prin excitarea electrică a trei nervi aferenţi diferiţi care au fibre senzitive în regiuni diferite ale membrului. Se poate vedea că fiecare din cei trei nervi aferenţi incită neuronii motori ai fiecărui muşchi, dar în combinaţii diferite din punct de vedere cantitativ. Aceste date arată că, atît natura mişcării membrului, cît şi poziţia lui finală variază în funcţie de sediul excitării nocive. O astfel de dependenţă a tipului de reflex de originea impulsului aferent este numită *semn local*. Din cauza semnului local, o retragere eficace şi adecvată a membrului are loc indiferent de locul vătămării.

Calea aferentă şi organizarea sinaptică a reflexului de flexiune. Mai multe trăsături ale reflexului de flexiune amintesc de descărcările multisinaptice (vezi capitolul al 5-lea), provocate de stimularea electrică a fibrelor aferente cu diametrul mai mic de 12μ (grupele a II-a, a III-a şi a IV-a): 1) Vastul cîmp receptiv, care cuprinde structurile profunde, precum şi suprafaţa cutanată a membrului, concordă cu distribuţia omniprezentă a fibrelor aferente din grupele a II-a, a III-a şi a IV-a. 2) Canalizarea exclusivă a descărcării reflexe în muşchii flexori, concomitentă cu inhibiţia

neuronilor motori ai mușchilor extensori, este de asemenea tipică pentru arcurile multisinaptice. Distribuția difuză a descărcării eferente, implicînd o acțiune reciprocă la nivelul tuturor articulațiilor extremității, este de asemenea caracteristică pentru arcurile multisinaptice și în contrast izbitor cu distribuția discretă a descărcărilor monosinaptice (vezi fig. 87). 3) Reflexul de flexiune determină în mod tipic o *postdescărcare* (cu alte cuvinte, contracția durează mai mult decît excitația), ceea ce este de prevăzut la sistemele multisinaptice, în care trecerea repetată a impulsurilor prin circuitele interneuronice determină o bombardare susținută a neuro-

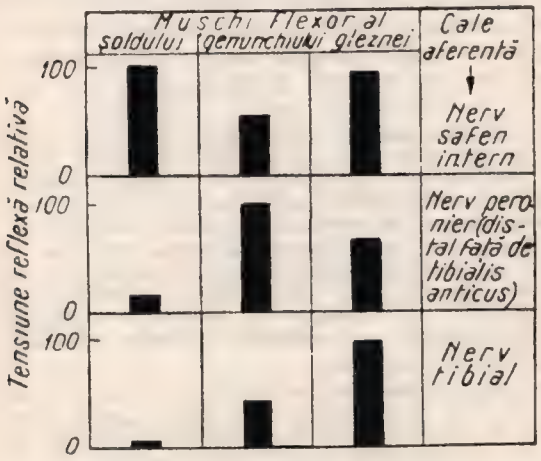


Fig. 96. — Semn local în reflexul de flexiune. Coloanele negre arată tensiunile reflexe relative dezvoltate în trei mușchi flexori, în urma excitării fiecăruia din cei trei nervi (căi aferente) care inervează terminații senzitive din porțiuni diferite ale membrului posterior. Fiecare cale a activat toți trei mușchii, dar participarea relativă a mușchilor la mișcarea reflexă a variat în funcție de calea aferentă. (După Creed și Sherrington, *Proc. roy. Soc.*, 1926, *B100*: 258).

nului motor, chiar și după ce descărcarea de impulsuri aferente primare a încetat. 4) În sfîrșit, natura nocivă sau dăunătoare a stimulului adecvat reflexului de flexiune concordă cu probele care arată că multe fibre din grupele a III-a și a IV-a inervează plexurile terminațiilor nervoase libere care sînt sensibile față de stimulii nocivi sau dureroși (vezi capitolul al 13-lea). Este neîndoielnic că reflexul nociceptiv de flexiune utilizează arcuri multisinaptice avînd ca ramuri aferente fibre din grupele a III-a și a IV-a.

Reflexul de pășire. Semnificația funcțională a fibrelor aferente din grupa a II-a, prin intermediul cărora se produce o descărcare reflexă multisinaptică la mușchii flexori, nu este în întregime clară, deoarece nu există motive să presupunem că terminațiile pe care le trimit aceste fibre sînt nociceptive. Fibrele aferente din grupa a II-a, care au fost observate în nervii musculari, își au originea exclusiv în terminațiile secundare sau eflorescente ale fusurilor musculare, care sînt sensibile la întinderea mușchiului (vezi mai jos). Fibrele din grupa a II-a ale nervilor cutanați, după cît se pare, trimit terminații senzitive-tactile sau senzitive-presorii [35].

Este posibil ca fibrele din grupa a II-a să alimenteze arcurile multisinaptice care sînt implicate în mișcările pășirii reflexe. Mișcările de pășire ale membrelor posterioare, alternînd în mod ritmic, pot fi provocate uneori la cîinele spinal cronic prin excitația tactilă a tălpii piciorului sau, într-un mod mai eficace, prin suspendarea animalului deasupra solului în poziție verticală, astfel încît forța gravitației să producă o întindere a mușchilor extensori ai soldului. Deoarece atît receptorii tactili-presori ai picioarelor, cît și terminațiile senzitive de întindere ale fusurilor din mușchii

şoldului sînt în poziţia de a fi excitaţi în mod alternativ de către păşirea normală şi deoarece fibrele din grupa a II-a care inervează aceşti receptori fac conexiuni spinale reciproce duble, este tentat să se implice fibrele grupei a II-a în mişcările de păşire.

Cu toate acestea, mecanismul păşirii este complex. Sherrington a constatat că denervaţia receptorilor tactili, prin secţionarea tuturor ner-

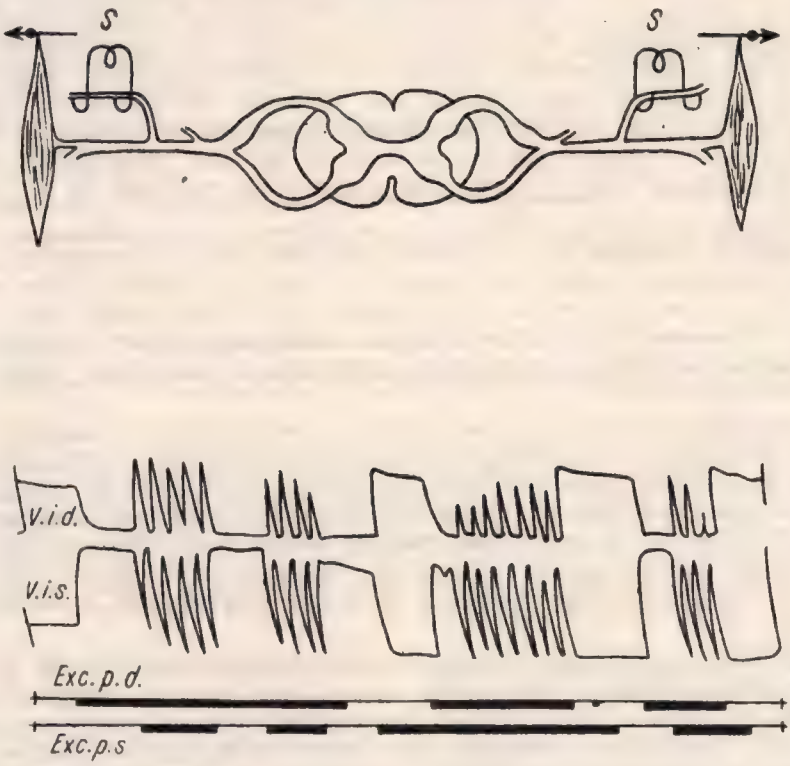


Fig. 97. — Producerea reflexelor ritmice (mers prin excitaţia concomitentă a nervilor peronieri drept şi stîng). Diagrama de sus reprezintă dispozitivul experimental. Cele două trasee superioare sînt înregistrări miografice ale tensiunii din muşchii vaşti intermediari drept *(V.i.d.)* şi stîng *(V.i.s.)* (extensori ai genunchiului). Cele două trasee inferioare semnalează excitaţia repetată a fibrelor aferente ale nervilor peronieri drept *(p.d.)* şi stîng *(p.s.)*. A se observa alternanţa ritmică a contracţiei musculare în timpul excitaţiei concomitente a celor doi nervi. (După Creed şi colab., *Reflex activity of the spinal cord*, Oxford, Clarendon Press, 1932).

vilor cutanaţi ai piciorului, a împiedicat mersul pisicii într-un grad atît de redus, încît animalul a fost capabil să meargă destul de bine pe o scară orizontală. În plus, păşirea alternativ ritmică poate fi produsă experimental prin excitarea simultană a fibrelor aferente care-şi au originea în fiecare din membrele posterioare, în mod repetat. Fig. 97 prezintă rezultatele unei experienţe în care tensiunile din muşchii vaşti drept şi stîng (extensori ai genunchiului) au fost înregistrate în timpul excitaţiei aferente

a unuia sau ambilor nervi peronieri. Atunci cînd a fost excitat numai un singur nerv, muşchiul extensor omolateral s-a relaxat şi simetricul său controlateral s-a contractat. Cînd ambii nervi au fost excitaţi simultan cu intensitate egală, s-a produs o alternanţă ritmică de contracţii şi relaxări ale celor doi muşchi, care a persistat pe toată durata excitaţiei concomitente. În acest caz, impulsul către cele două jumătăţi ale măduvii spinării este egal şi neperiodic. Mai mult, astfel de contracţii ale muşchilor simetrici, care să alterneze în mod ritmic, pot fi provocate după desaferentarea completă a membrului. Prin urmare, mecanismul alternanţei ritmice trebuie să fie o particularitate „construită" a măduvei spinării, capabilă să acţioneze în absenţa impulsului aferent alternativ de felul celui pe care păşirea îl produce, probabil, în receptorii cutanaţi şi profunzi. Totuşi, existenţa acestor proprietăţi nu trebuie să excludă posibilitatea ca la animalele intacte, căile aferente din grupa I să moduleze şi să regleze păşirea.

Reflexul tendinos. Un alt reflex, care este uşor de provocat şi are o mare importanţă pentru neurologi, este reflexul tendinos. Acest reflex poate fi provocat aproape la orice muşchi prin lovirea bruscă, fie a muşchiului, fie a tendonului, imprimîndu-se astfel muşchiului o scurtă întindere. Răspunsul reflex constă într-o contracţie a muşchiului întins, asemănătoare unei secuse.

Neurologii provoacă în mod obişnuit aceste reflexe în muşchii extensori ai piciorului — de exemplu în muşchiul cvadriceps (reflexul genunchiului sau reflexul rotulian) şi la tricepsul crural (reflexul gleznei sau reflexul ahilian *) — dar şi muşchii flexori prezintă răspunsuri reflexe similare la întinderi de scurtă durată (reflexe de smulgere). La braţ, bicepsul, tricepsul şi muşchii pectorali constituie obişnuite locuri de testare, iar la faţă, lovirea mandibulei provoacă un „reflex mandibular" al muşchiului maseter.

Reflexele tendinoase se caracterizează printr-o latenţă scurtă şi prin absenţa postdescărcării. Într-adevăr, secusa cvadricepsului prezintă o latenţă atît de scurtă (19—24 milisec. la om), încît timp de mulţi ani natura sa reflexă a fost pusă în discuţie; dar demonstrarea de către Sherrington [28] a faptului că secusa cvadricepsului la animalele de experienţă este supusă inhibiţiei centrale şi că este suprimată prin radiculotomia dorsală sau ventrală, a stabilit limpede caracterul de reflex al secusei tendinoase. Latenţa scurtă şi absenţa postdescărcării sugerează că la formarea secuselor tendinoase contribuie căi monosinaptice, care au viteză mare de conducţie. Alte asemănări între secusa tendinoasă şi descărcarea reflexă monosinaptică provocată de excitaţia electrică a fibrelor aferente din grupa I sînt: 1) La ambele reflexe participă muşchiul sau segmentul de muşchi de la care provine activitatea aferentă. 2) Ambele reflexe, atunci cînd se produc în muşchii extensori, sînt inhibate prin excitaţia puternică a trunchiurilor aferente ce conţin fibre din grupele a II-a, a III-a şi a IV-a. Efectul unei singure descărcări de impulsuri inhibitoare persistă pe o perioadă de timp de o secundă (fig. 98). 3) Ambele reflexe sînt inhibate de descărcările de

* Deşi adînc înrădăcinaţi în limbajul medical, termenii de reflex „al genunchiului" şi „al gleznei" ar trebui să fie abandonaţi în favoarea termenilor mai descriptivi de reflex „al cvadricepsului" şi respectiv „al tricepsului crural".

impulsuri aferente din grupa I care se produc în nervii care inervează mușchii antagoniști și în ambele reflexe impulsurile inhibitoare provin numai de la mușchii antagoniști *direcți;* impulsurile aferente ale mușchilor care acționează asupra altor articulații decît aceea asupra căreia acționează mușchiul solicitat în cadrul experienței, sînt ineficace. Reflexul tendinos al cvadricepsului este de asemenea inhibat prin întinderea sau prin masarea antagoniștilor săi, mușchii poplitei [28].

Asemănarea strictă între reflexele tendinoase și descărcările monosinaptice provocate pe cale electrică constituie o puternică dovadă pre-

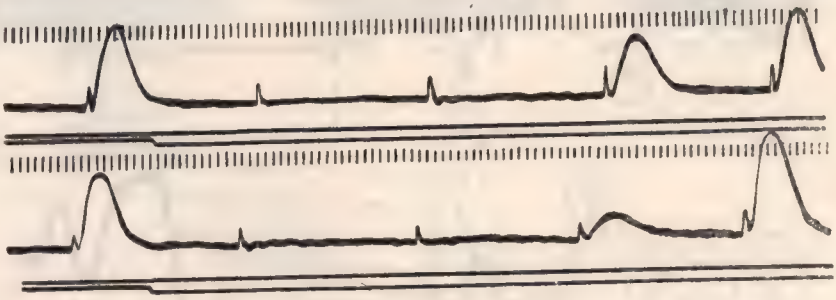


Fig. 98. — Inhibiția reflexului rotulian la pisica spinală. Înregistrare miografică la nivelul mușchiului cvadriceps; lovituri tendinoase executate cîte trei pe secundă. Deviațiile ascendente ascuțite reprezintă loviturile tendinoase; deviațiile următoare mai mari reprezintă contracțiile reflexe. Semnul indicator din partea de jos a fiecărei înregistrări arată timpul de producere a unui singur șoc la un trunchi nervos aferent homolateral. Scara grafică a timpului: 20 milisec. (După Ballif și colab., *Proc. roy. Soc.*, 1925, *B98*: 589).

zumtivă că reflexele tendinoase sînt produse prin intermediul arcurilor reflexe a doi neuroni, care răspund la impulsurile ce iau naștere în fibrele aferente din grupa I. Experiențele lui Lloyd [21] oferă o probă concludentă că lucrurile stau într-adevăr astfel. S-au aplicat unui mușchi, cu ajutorul unui solenoid fixat pe tendonul mușchiului, excitații care au provocat întinderi de scurtă durată, comparabile cu cele provocate prin lovirea tendonului. Descărcările aferente produse prin întindere, înregistrate la rădăcinile posterioare respective, au viteze de conducție între limitele existente la grupul dimensional I (aproximativ 116 m/sec.), arătînd că întinderea mușchiului excită receptorii inervați de către fibrele aferente cele mai mari și cu conducția cea mai rapidă. Descărcările reflexe ale rădăcinii anterioare, provenind dintr-o întindere musculară de scurtă durată, posedă aceeași latență centrală ca și descărcările monosinaptice provocate printr-o excitare electrică a fibrelor aferente din grupa I (fig. 99).

La om, Magladery și colab. [22] au arătat că este posibil să se excite în mod selectiv fibrele aferente cu diametre mari prin aplicarea unor șocuri slabe unor nervi micști cu ajutorul electrozilor plasați pe piele. Electrozii de înregistrare introduși în canalul vertebral lombar înregistrează două deviații mari ca răspuns la această excitație; prima, pare a reprezenta impulsul aferent care traversează rădăcinile posterioare, pe cînd cealaltă deviație reprezintă descărcarea reflexă prin rădăcinile ante-

noare (fig. 100). Intervalul dintre cele două deviații reprezintă deci o măsură a timpului necesar pentru transmisia prin rădăcini situate central față de electrodul intratecal plus latența măduvei spinale. Pentru electrodul de înregistrare plasat la nivelul L_1 (terminația măduvei spinării la om),

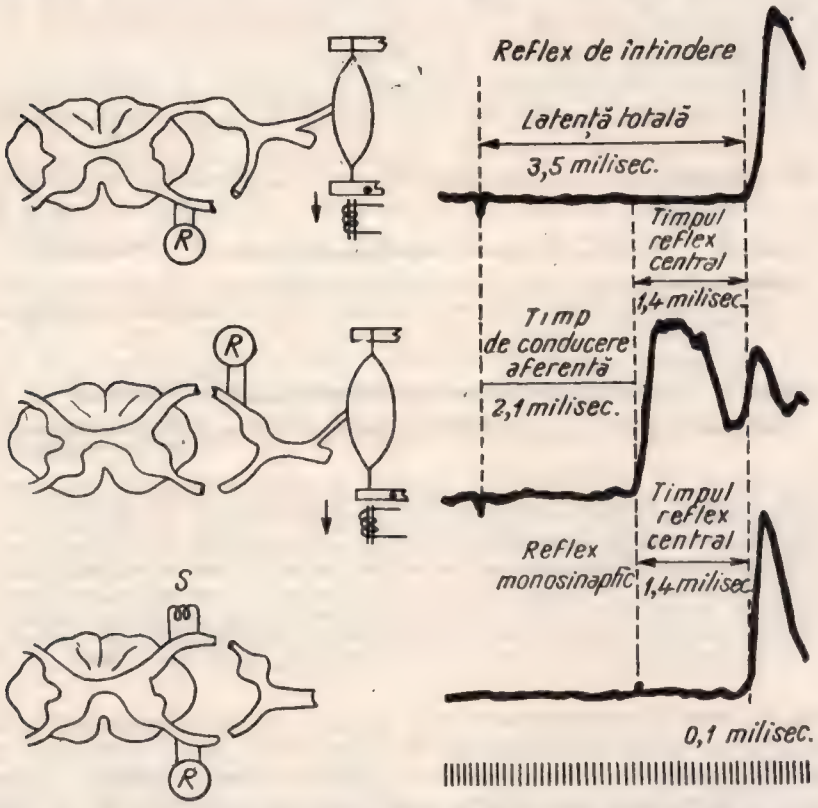


Fig. 99. — Experiența lui Lloyd care dovedește natura monosinaptică a reflexului de întindere. Traseul de sus: descărcarea reflexă înregistrată la rădăcina anterioară consecutiv unei întinderi musculare de scurtă durată. *Traseul mijlociu:* descărcarea aferentă înregistrată la rădăcina posterioară consecutiv unei întinderi musculare. *Traseul de jos:* descărcarea monosinaptică înregistrată la rădăcina anterioară consecutiv unei excitații slabe a rădăcinii posterioare. Latența descărcării monosinaptice este aceeași ca și latența centrală a descărcării produse prin întindere (latența totală minus timpul aferent de conducere). (După Lloyd, *J. Neurophysiol.*, 1943, *6*: 317).

această latență a fost de 1,5 miimi de secundă. Dacă se admite o toleranță rezonabilă de 0,3 milisec. pentru conducția din fiecare rădăcină, atunci latența măduvii spinării se reduce la aproape 0,9 milisec., ceea ce admite numai o singură latență sinaptică. Cînd răspunsul muscular reflex la excitația nervului este urmărit electromiografic, atunci latența totală este de 19—24 miimi de secundă; aceasta este de asemenea aproximativ latența contracției provocate de lovirea tendonului [8]. Prin urmare, atît la om, cît și la animalele de experiență, este stabilit în mod clar faptul că reflexul

tendinos se produce prin intermediul unui arc monosinaptic cu conducţie rapidă.

Reflexul de întindere sau miotatic [19, 29]. Semnificaţia funcţională a reflexului de flexiune ca un mecanism protector este evidentă. În schimb, semnificaţia reflexului tendinos este, la prima vedere, obscură. Care poate

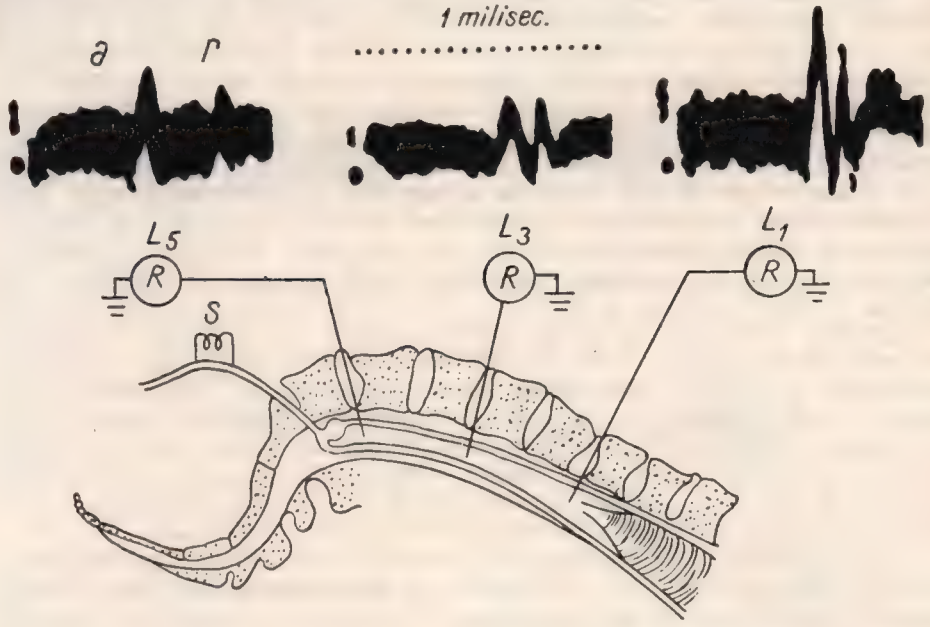


Fig. 100. — Reflexele monosinaptice la om. Şocuri slabe aplicate pe nervul tibial posterior excită fibrele aferente mari, dar nu şi pe cele eferente. Electrozii introduşi în canalul vertebral la nivelurile indicate au înregistrat activitatea din rădăcinile spinale, aşa cum se observă în traseele de sus (fiecare înregistrare constă din cîteva trasee suprapuse). Deviaţia *a* reprezintă o descărcare de impulsuri aferente în rădăcinile posterioare; *r* reprezintă o descărcare de impulsuri eferente reflexe în rădăcinile anterioare. Intervalul dintre deviaţii măsoară latenţa centrală, plus timpul de conducţie variabil al rădăcinii. La nivelul L_1 intervalul a fost de 1,5 milisec. Timpul de conducţie al rădăcinii (anterioare plus posterioare) a fost de 0,6 milisec., rămînînd un timp reflex central de 0,9 milisec. (După Magladery şi colab., *Res. Publ. Ass. nerv. ment. Dis.*, 1952, *30*: 118).

fi utilitatea funcţională a unui reflex care provoacă secusa unui muşchi în momentul cînd tendonul său este lovit uşor? Această obscuritate provine în mare măsură din modul anormal în care se provoacă reflexul tendinos. S-a sugerat mai înainte şi ulterior vom dovedi că stimulul adecvat pentru mecanismul reflex, care asigură formarea reflexului tendinos, este *întinderea muşchiului.* Lovirea tendonului sau a corpului muşchiului în scopul provocării reflexului tendinos produce o întindere de scurtă durată a muşchiului între punctele sale de origine şi inserţie. Receptorii senzitivi de întindere ai muşchiului sînt excitaţi în mod sincron şi, deoarece calea aferentă este relativ omogenă în ceea ce priveşte diametrul fibrei şi viteza de conducţie, impulsurile aferente sosesc la măduva spinării oarecum ca o

descărcare sincronă. Ca o consecință a acestui fapt, neuronii motori reacționează cu o foarte mică dispersie temporală, producînd în nervul motor o descărcare sincronă la care mușchiul răspunde printr-o secusă de scurtă durată, foarte asemănătoare cu răspunsul mușchiului la aplicarea unui singur șoc electric pe nervul său motor.

În mod normal, totuși întinderile impuse mușchilor sînt de o natură diferită. Într-adevăr, exceptînd poate cazul revenirii pe sol după o săritură sau al săriturii cu un piciorong prevăzut cu un arc, este improbabil ca mușchii să fie supuși vreodată întinderilor bruște de durată, pe care neurologii le utilizează în mod obișnuit atunci cînd provoacă reflexe tendinoase. Întinderi naturale sînt, în mod obișnuit, impuse mușchilor prin acțiunea gravitației. Astfel, în timpul ortostatismului, mușchiul cvadriceps este obligat să se întindă, deoarece genunchiul are tendință de a se îndoi în conformitate cu tracțiunea exercitată de gravitație. Descărcarea aferentă ce rezultă este asincronă în gradul cel mai înalt, deoarece o astfel de întindere susținută are drept rezultat că mulți receptori de întindere sînt incitați în mod continuu și repetat, cu frecvențe determinate de pragurile receptorilor individuali și de proporțiile acțiunii de întindere musculară. În consecință, neuronii motori sînt supuși unor bombardări asincrone prelungite și descarcă impulsurile cu un asincronism corespunzător. Rezultatul este o contracție regulată și susținută a mușchiului întins, astfel că poziția verticală se menține în mod automat, cu toate că se exercită acțiunea gravitației. Sub acest aspect, reflexul de întindere, care include reflexul tendinos ca o manifestare parțială și oarecum artificială, are în mod clar semnificația unui *mecanism pentru postura ortostatică.*

Rolul reflexului de întindere în postură a fost apreciat pentru prima dată de Sherrington [29], ca un rezultat al observațiilor sale asupra unor animale cărora li s-a făcut o secționare transversală a trunchiului cerebral la nivelul mediocolicular. La astfel de preparate *decerebrate*, membrele capătă o postură de extensie rigidă, capul și coada sînt ținute ridicate, iar maxilarele sînt strîns unite prin contracția tonică a mușchiului maseter. Deși animalul nu execută mișcări voluntare, el stă atunci cînd este așezat pe propriile-i picioare într-o postură ortostatică rigidă și imobilă, exagerată față de cea normală. Sherrington [32] a presupus, în mod just, că o astfel de rigiditate de decerebrare provenea din supraactivitatea unui mecanism reflex spinal care, în mod normal, menține postura ortostatică. Supraactivitatea provine din întreruperea prin leziune a anumitor căi descendente (descrise în capitolul al 8-lea), care exercită o influență inhibitorie asupra reflexului segmental spinal.

Sherrington a dovedit propria sa ipoteză conform căreia rigiditatea de decerebrare este un reflex spinal, demonstrînd că secționarea rădăcinilor posterioare care inervează un membru rigid abolește rigiditatea [29]. Apoi el a încercat să determine originea influxului aferent necesar din membru. Secționarea nervilor cutanați sau chiar ablația pielii gambelor și picioarelor nu modifică starea de rigiditate, constatările făcute arătînd că receptorii esențiali nu sînt cutanați. Mai mult decît atît, atunci cînd articulația a fost flectată după ce tendoanele mușchilor care o controlează au fost secționate, mușchii eliberați nu s-au contractat. Această observație arată că receptorii nu sînt situați în articulații. Totuși, atunci cînd mușchiul tenotomizat era întins printr-o activitate susținută de tracțiune exercitată asupra tendonului, acel mușchi se contracta și oferea o rezistență

palpabilă la întindere. Printr-un proces de excludere, Sherrington a dedus că receptorii se găsesc în mușchiul însuși și că stimulul adecvat al receptorilor este chiar întinderea mușchiului. Mulți receptori senzitivi, ca de exemplu retina, urechea și terminațiile tactile, sînt influențați de agenți din lumea externă. Dar receptorii de întindere ai mușchiului sînt excitați prin fenomene care au loc în mușchii înșiși; corpul însuși acționează ca excitant al propriilor săi receptori. Din această cauză, Sherrington [33] a dat receptorilor de întindere musculară numele de *proprioceptori.*

Pentru a cerceta reflexul de întindere din punct de vedere cantitativ, Sherrington a construit un ingenios dispozitiv, cunoscut sub numele de „masă coborîtoare" [19, 20], a cărei particularitate importantă constă în faptul că partea de sus a ei putea fi coborîtă cu distanțe măsurate, cu diferite viteze (fig. 101). Membrul inferior al unui animal de experiență a fost fixat în mod rigid de un piedestal al mesei cu ajutorul unor șuruburi trecute prin oase. S-a detașat apoi prin disecție un mușchi al piciorului, care s-a fixat de un miograf montat pe un piedestal independent de

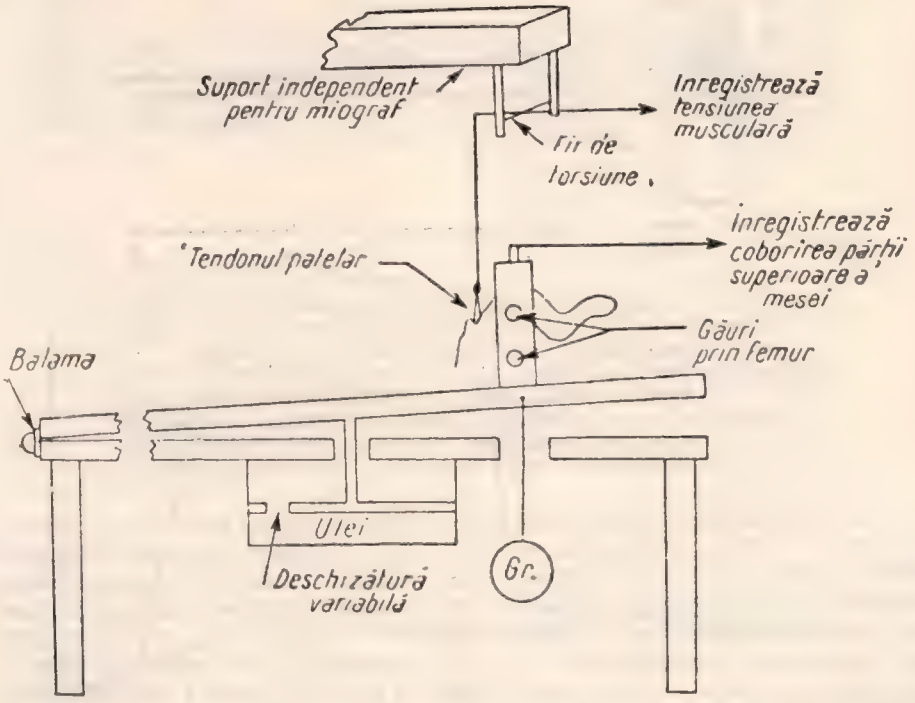


Fig. 101. — Diagrama „mesei coborîtoare" asemănătoare cu cea folosită de Sherrington la demonstrarea reflexului de întindere.

masă. După aceea, cînd partea superioară a mesei a fost coborîtă, tensiunea care s-a dezvoltat în mușchi, ca răspuns la elongația lui, a putut fi înregistrată. Fig. 102 prezintă rezultatele unei experiențe de acest fel. Linia punctată *T* arată măsura în care s-a deplasat partea de sus a mesei, linia plină *M* arată tensiunea dezvoltată în mușchi. Elongația mușchiului cu numai 8 mm a produs o tensiune susținută, evaluată inițial la 3,5 kg

şi apoi descrescînd pînă la o valoare stabilă, reprezentată grafic printr-un platou de aproximativ 3,0 kg. O parte a acestei tensiuni a fost atribuită, desigur, proprietăţilor elastice ale muşchiului, dar ea a putut fi evaluată cantitativ, repetînd întinderea muşchiului după denervaţia sa prealabilă (linia întreruptă *P*). Diferenţa dintre curbele *M* şi *P* (aproximativ 1,8 kg în zona platoului) reprezintă tensiunea *reflexă* de contracţie dezvoltată în muşchi prin întindere.

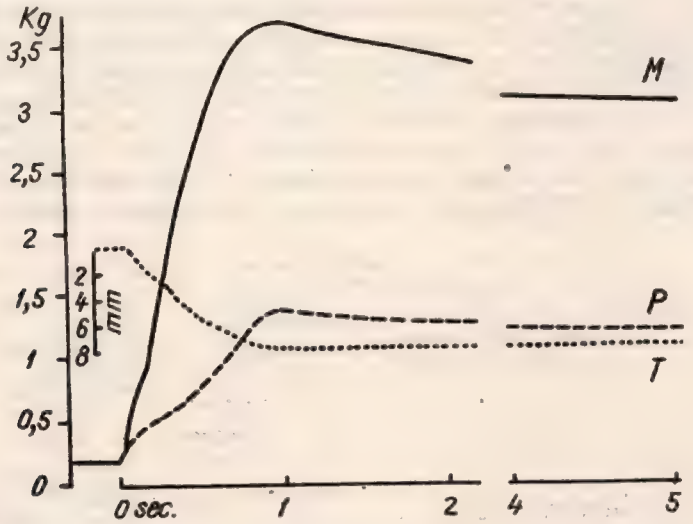


Fig. 102. — Reflexul de întindere sau miotatic al pisicii demonstrat cu ajutorul „mesei coborîtoare". M — tensiunea dezvoltată în muşchiul cvadriceps inervat; *T* — nivelul relativ al mesei, care a fost coborît cu 8 mm; *P* — tensiunea elastică pasivă produsă după denervarea muşchiului de o întindere similară. Diferenţa de tensiune (*M—P*) reprezintă tensiunea reflexă activă. (Din Liddel şi Sherrington, *Proc. roy. Soc.*, 1924, *B96*: 212).

Acelaşi dispozitiv experimental poate fi utilizat de asemenea şi pentru a arăta că reflexul de întindere este supus inhibiţiei. Fig. 103 ilustrează inhibiţia reflexului de întindere la un muşchi extensor al genunchiului, provocată prin excitarea repetată a unui trunchi nervos omolateral. Acest efect este comparabil cu inhibiţia reflexului rotulian (fig. 98) şi cu inhibiţia descărcării monosinaptice (fig. 85) provocată prin excitarea fibrelor din grupele a II-a, a III-a sau a IV-a. Fig. 104 prezintă inhibiţia unui reflex de întindere al unui muşchi extensor, provocată printr-un stimul fiziologic — întinderea unui muşchi flexor antagonist. Rezultatul aminteşte de inhibiţia unei descărcări monosinaptice provocată de stimuli care traversează calea antagonistă heteronimă de grupă I (fig. 84).

Experienţele lui Sherrington au demonstrat astfel în mod concludent existenţa unui mecanism reflex al posturii şi al tonusului muşchiului scheletal. Prin *tonus* se înţelege rezistenţa muşchiului faţă de alungirea sau întinderea pasivă. Cînd arcul reflexului de întindere este întrerupt sau cînd căile centrale descendente care înlesnesc reflexul de întindere sînt

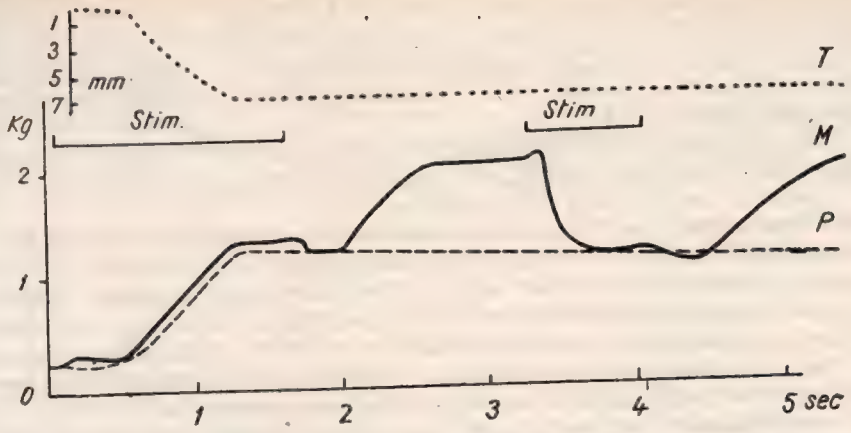


Fig. 103. — Inhibiția reflexului de întindere la un mușchi extensor prin excitarea unui nerv cutanat homolateral (aferent). M, P, și T, ca în fig. 102. În timpul excitării nervului cutanat, tensiunea în mușchiul inervat a fost aproximativ egală cu cea din mușchiul denervat; în lipsa excitației inhibitorii s-a dezvoltat cu încetineală o tensiune reflexă de aproximativ 1 kg (*M—P*). (După Liddel și Sherrington, *Proc. roy. Soc.*, 1924, *B96*: 212).

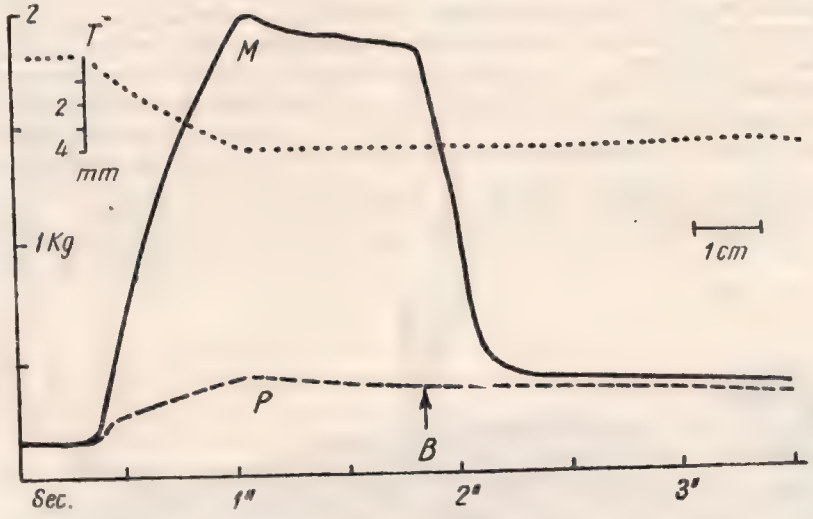


Fig. 104. — Inhibiția reflexului de întindere la mușchiul extensor (cvadriceps) prin întinderea mușchiului flexor antagonist (bicepsul femural). M, P și *T* ca în fig. 102. La săgeata *B* s-a aplicat o întindere de 4 mm bicepsului femural, inhibînd cvadricepsul în așa fel încît tensiunea a scăzut pînă la aceea a unui mușchi paralizat. (După Liddel și Sherrington, *Proc. roy. Soc.*, 1925, *B97*: 267).

secționate, mușchiul devine flasc sau hipotonic și opune o rezistență redusă la întindere. Pe de altă parte, cînd structuri centrale inhibitorii pentru reflexul de întindere sînt îndepărtate, așa cum este cazul la preparatul decerebrat, atunci mușchii sînt hipertonici și rezistă la elongație într-un mod atît de activ, încît flexiunea pasivă a articulației întîmpină o rezistență remarcabilă.

La om, astfel de reflexe hipertonice de întindere se întîlnesc în mod obișnuit după leziuni cronice ale capsulei interne, iar membrul afectat este denumit *spastic*. Atît în spasticitate, cît și în rigiditatea de decerebrare, hipertonia este limitată la mușchii ce se opun gravitației sau la extensorii fiziologici. La omul și la maimuța cu stare spastică, flexiunea pasivă a articulației, care are ca urmare întinderea mușchilor extensori la nivelul gleznei, genunchiului sau șoldului, întîmpină o rezistență activă, însă extensia pasivă a acestor articulații se produce fără opoziție. La braț, rezistența este mai mult dezvoltată în mușchii flexori anatomici, deoarece acești mușchi sînt cei care contracarează forța gravitației. La leneș (mamifer din America de Sud), care de obicei contracarează gravitatea cu ajutorul mușchilor flexori, în timpul cît stă cu capul în jos, atîrnat de ramuri, decerebrarea provoacă o rigiditate în flexiune. La patrupedele care își mențin în mod normal postura ortostatică (pisică, cîine), rigiditatea de decerebrare afectează în special mușchii extensori ai membrelor anterioare și posterioare. Într-adevăr, la pisica decerebrată nu poate fi provocat cu ajutorul mesei coborîtoare un reflex de întindere susținut al mușchilor flexori ai membrelor posterioare. Mușchii flexori răspund prompt la descărcarea de impulsuri sincrone provocată de o lovitură ușoară pe tendon (reflex de smulgere), dar nu produc contracții reflexe susținute ca răspuns la bombardarea aferentă asincronă produsă de întinderile susținute obținute cu ajutorul mesei mobile. Pare verosimil că distribuția selectivă a hipertoniei mușchilor ce se opun gravitației în starea de decerebrare și spastică reflectă conexiunile reciproce ale căilor descendente care mențin starea hiperexcitabilă, deoarece mecanismul segmental al reflexelor de întindere pare a fi dezvoltat atît în mușchii flexori, cît și în cei extensori.

Deoarece reflexul tendinos și reflexul static de întindere utilizează exact aceleași căi, poate părea ciudat că mușchii flexori produc primul fenomen, dar nu îl produc și pe al doilea. Această diferențiere provine din

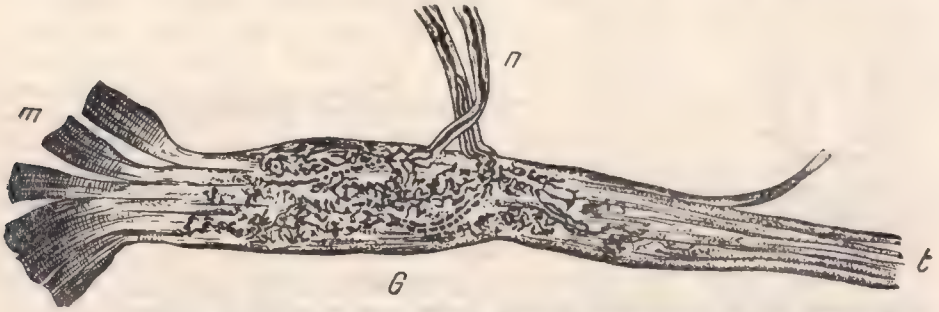


Fig. 105. — Corpusculi Golgi. La stînga, fibrele musculare (*m*) se termină în fasciculele tendinoase (t), care se întind spre dreapta pînă aproape de inserția mușchiului și tendonului. Două fibre nervoase *(n)* trec în tendon și se ramifică intens între și în jurul fasciculelor tendinoase, formînd organul terminal *(G)*.

natura stimulului, prilejurile favorabile pentru o sumaţie eficace la nivelul complexului de neuroni motori fiind mult mai ample în cazul debitelor sincrone (percuţia tendonului) decît în cazul debitelor asincrone (întinderea lentă). În realitate, debitele sincrone sînt atît de eficace încît o depresiune reflexă relativ gravă nu poate deveni evidentă numai în testele reflexului tendinos. De exemplu, după secţionarea transversală a măduvei spinării la pisică, extremităţile inferioare devin flasce şi nu mai dezvoltă niciodată un reflex susţinut de întindere [23], însă reflexele tendinoase, deşi natura lor este oarecum modificată, pot fi provocate cu uşurinţă. Reflexul tendinos, considerat în mod izolat, este un instrument grosolan şi insensibil de diagnostic.

Receptorii din muşchi şi tendoane. Cercetările lui Sherrington asupra reflexului de întindere implicau că un receptor senzitiv de întindere se află fie în muşchi, fie în tendon. Muşchii şi tendoanele sînt prevăzute cu o varietate de receptori — terminaţii nervoase libere, corpusculi încapsulaţi Pacini etc. — dar în ceea ce priveşte reflexele de postură, atenţia se concentrează îndeosebi asupra *corpusculilor Golgi* şi asupra *fusului muscular*. Corpusculii Golgi se găsesc în tendoanele muşchilor tuturor mamiferelor, în imediata apropiere a originilor musculare a tendoanelor. Un corpuscul Golgi constă dintr-un număr de fascicule tendinoase înconjurate de o capsulă fibroasă fuziformă sau cilindrică, care este pătrunsă de una sau două fibre nervoase mielinizate (fig. 105). După ce intră în capsulă, fibrele se divid în ramuri din ce în ce mai mici, îşi pierd tecile de mielină şi se termină printr-o arborizaţie bogată în fasciculul tendinos. O tensiune exercitată asupra tendonului, deformează sau deplasează aceste terminaţii şi constituie stimulul adecvat pentru descărcarea receptorului. Din pricina aşezării lor în tendon, corpusculii Golgi sînt de asemenea sensibili (fără nici un fel de diferenţă între ei) faţă de întinderea mecanică determinată de o tracţiune pasivă pe muşchi şi aceea determinată de o contracţie musculară activă, amîndouă acestea reprezentînd acţiuni ce exercită o tensiune asupra tendonului. Corpusculii Golgi se află, aşa cum au subliniat prima oară Fulton şi Pi-Suñer [6] în „serie" cu muşchiul (fig. 106 *B*).

Fusul muscular [2] este situat în interiorul muşchiului însuşi şi este format dintr-un grup de două pînă la zece fibre musculare subţiri specializate *(fibre intrafuzale)* înconjurate de o capsulă de ţesut conjunctiv care se fixează (la capetele sale) de endomisiul fibrelor musculare regulate sau *extrafuzale*, de tendon sau de ţesutul conjunctiv perimisial (fig. 107). Capetele mai lungi şi mai subţiri ale fibrelor intrafuzale sînt striate şi contractile, pe cîtă vreme regiunea centrală sau ecvatorială care este oarecum mai dilatată şi umplută cu nuclei este nestriată şi probabil necontractilă. În această regiune a *sacului nuclear* al fusului, numai pe o scurtă distanţă în fiecare parte unde nucleii sînt aşezaţi într-un sîmbure central *(regiunea miotubului)*, capsula de ţesut conjunctiv este separată de fibrele intrafuzale printr-un spaţiu limfatic traversat de pereţi fini şi de fibre nervoase. Acestea din urmă sînt de trei tipuri principale [2]: 1) Fibre aferente mielinice mari (8—12 μ)*, care îşi pierd mielina lor după ce intră în ramura capsulei şi se termină cu elemente elicoidale, care înconjoară regiunea sacului nuclear a fibrelor intrafuzale. Aceste terminaţii sînt cunoscute sub numele de *terminaţii inelare spirale, primare* sau *terminaţii*

* Diametrele fibrelor citate aici provin din măsurarea axonilor imediat lîngă fus, unde ei pot fi mai mici decît axonii de origină din trunchiul nervos principal.

ale sacului nuclear. 2) Fibre aferente mielinice mai mici (6—9 μ), care se termină prin suluri, inele sau varicozităţi în regiunile miotubulare, pe una sau pe ambele laturi ale terminaţiilor nucleare inelare. Acestea sînt numite *terminaţii eflorescente, secundare* sau *miotubulare.* Unele fusuri nu posedă terminaţii miotubulare. Atît terminaţiile miotubulare, cît şi cele inelare spirale degenerează după secţionarea rădăcinilor posterioare. 3) Fibre eferente mielinice mici (3—7 μ), care se sfîrşesc cu plăci termi-

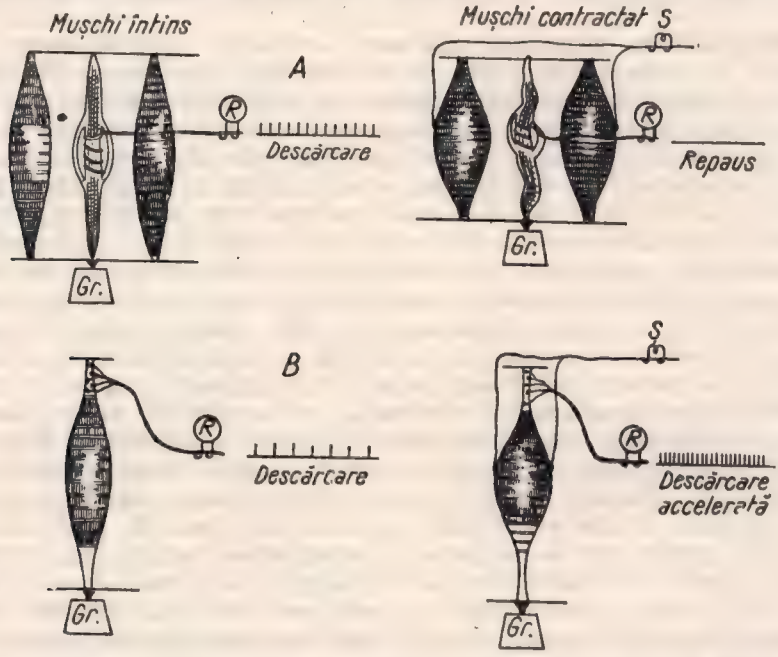


Fig. 106. — Relaţia dintre fusurile musculare şi corpusculii Golgi faţă de fibrele musculare. A — fusul este dispus „în paralel" cu fibrele musculare, astfel încît contracţia musculară slăbeşte tensiunea asupra fusului. *B* — corpusculii Golgi sînt dispuşi „în serie" cu fibrele musculare în aşa fel, încît contracţia pasivă cît şi cea activă a muşchiului provoacă descărcarea receptorului.

nale situate pe polii striaţi ai fibrelor intrafuzale. Se ştie că aceste fibre sînt motorii, deoarece ele degenerează consecutiv radiculotomiei anterioare, dar nu şi după secţionarea rădăcinii posterioare. După Barker [2], ambii poli ai fibrelor intrafuzale primesc o inervaţie motorie. Semnificaţia funcţională a acestor *fibre fuzimotorii* sau *eferente gamma* este arătată în capitolul prezent, într-unul din paragrafele ce urmează.

Pe lîngă aceste trei tipuri principale de fibre, fusurile musculare primesc un număr variabil de fibre fine (0,5 μ), din care unele sînt, după cum s-ar părea, nervi motori simpatici pentru vasele fuselor; altele, care sînt aferente, se ramifică în capsulă ca terminaţii nervoase libere şi probabil că prin intermediul lor se transmite senzaţia de durere.

Pentru a reveni la terminaţiile aferente ale fusului, atît terminaţiile miotubulare, cît şi terminaţiile nucleare inelare sînt dispuse în aşa fel încît ele pot fi deformate în mod mecanic prin întinderea muşchiului.

Totuşi, spre deosebire de corpusculii Golgi, fusul muscular este dispus în „paralel" cu fibrele extrafuzale, care sînt fibre musculare regulate, astfel încît contracţia fibrelor extrafuzale tinde să elimine tensiunea fusului pro-

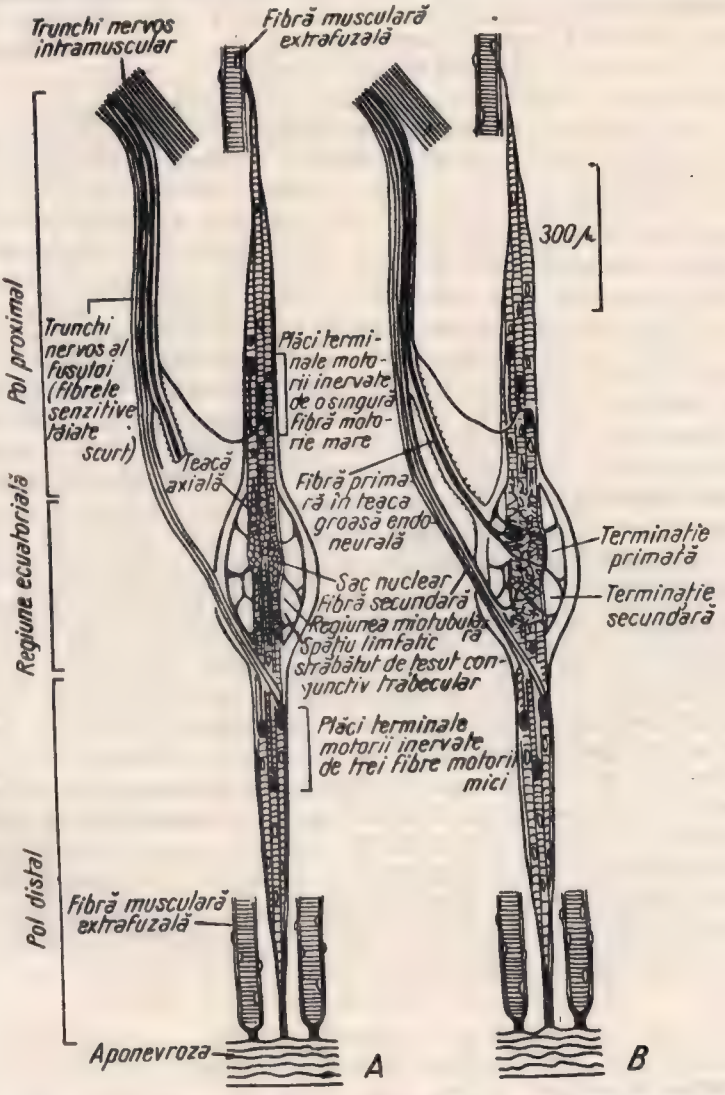


Fig. 107. — Fusul muscular şi nervii săi. A — indică numai fibrele motorii (fibrele fuzimotorii) care inervează fibrele intrafuzale. *B* — indică în plus fibrele aferente şi terminaţia lor în regiunea ecuatorială sau a „sacului nuclear". (După Barker, *Quart. J. micr. sci.*, 1948, *89* : 143).

vocată de întinderea externă (fig. 106 *A*). În paragraful următor se va arăta că această caracteristică permite deosebirea experimentală dintre terminaţiile fusului şi terminaţiile corpusculilor Golgi numai prin observarea efectului contracţiei musculare asupra descărcării provocate de în-

tindere, înregistrat la axonii de origine. Trebuie să menționăm totuși, că dacă fibrele intrafuzale sînt puse în contracție prin acțiunea fibrelor nervoase motorii mici care inervează cei doi poli contractili, atunci regiunea sacului nuclear, care nu este contractilă, capătă o tensiune ce constituie o excitație mecanică pentru terminațiile inelare spirale și miotubulare echivalînd cu întinderea pasivă a întregului mușchi.

Proprietățile de descărcare ale receptorilor de întindere [24]. Proprietățile de descărcare ale receptorilor de întindere pot fi cercetate prin înregistrarea la nivelul axonilor lor de origine, în timpul întinderii mușchiului. Dacă se înregistrează activitatea într-un trunchi nervos, traseul se prezintă sub forma unei izbucniri haotice a unei activități asemănătoare cu potențialul de vîrf în timpul întinderii musculare, deoarece stimulul excită mai multe organe terminale care se descarcă în faze diferite. Astfel de înregistrări sînt de obicei prea complexe pentru analiză. Se pot obține înregistrări satisfăcătoare în vederea analizei prin izolarea unui axon, sau cel mult a unui mic număr de axoni, care inervează receptorii activi. O astfel de analiză (adică avînd ca obiect o unitate izolată a receptorilor de întindere) a fost efectuată pentru prima dată de către Adrian și Zottermann [1] în 1926. Ei au ales pentru cercetare anumiți mușchi mici de broască, care posedă numai cîțiva receptori de întindere. Prin exereza succesivă a unor porțiuni ale mușchiului, Adrian și Zottermann au reușit să elimine receptorii de întindere cu excepția unuia singur, a cărui activitate a putut fi înregistrată pe trunchiul nervos care inervează mușchiul. La mușchii mai mari ai mamiferelor, acest procedeu de reducere a numărului receptorilor este nesatisfăcător, date fiind leziunile extinse produse prin violența ciopîrțirii mușchiului. Matthews [24] a obținut primele înregistrări încununate de succes ale receptorilor de întindere la pisici prin împărțirea trunchiului nervos în fascicule mici pînă cînd a izolat un segment conținînd un singur axon care se descărca atunci cînd se efectua o întindere a mușchiului. Succesul acțiunii de izolare a unei singure unități senzitive de întindere se recunoaște prin apariția în timpul întinderii mușchiului a unor unde de vîrf care se conformează legii lui Bowditch „tot sau nimic" și care se repetă în mod ritmic cu amplitudini și configurații constante. Unitățile senzitive de întindere pot fi de asemenea izolate în rădăcinile posterioare, unde fasciculele nervoase pot fi ușor divizate în fișii. O altă metodă satisfăcătoare [34], care înlătură necesitatea lezării nervului, este înregistrarea intracelulară cu ajutorul unui ultramicroelectrod introdus în trunchiul nervos, rădăcina posterioară sau coloana dorsală; aceasta deoarece un electrod intracelular este influențat în mică măsură de către activitatea fibrelor învecinate.

Toate unitățile senzitive de întindere posedă proprietăți comune. Toate răspund la întindere printr-o descărcare de impulsuri care se succed într-un ritm regulat. Viteza descărcării este întrucîtva mai mare în timpul și imediat după producerea întinderii mușchiului, însă atinge în mod rapid un nivel relativ stabil, care se menține timp de cîteva ore dacă mușchiul este menținut într-o stare de întindere constantă. Cînd crește tensiunea exercitată asupra mușchiului, crește și numărul de impulsuri pe unitatea de timp, dar nu în mod liniar. Viteza de descărcare este în mod aproxi-

mativ direct proporţională cu logaritmul tensiunii musculare aplicate*. *Frecvenţa de descărcare este în acest fel un mijloc prin care receptorul semnalizează sistemului nervos central intensitatea excitării.*

Dacă fişia de fibre ţinută sub observaţie conţine mai mulţi axoni care inervează receptorii de întindere, devine evident un alt element în corelaţie cantitativă cu intensitatea. *Cînd intensitatea excitaţiei se măreşte, creşte şi numărul unităţilor care răspund la excitaţie.* Pragurile receptorilor de întindere sînt distribuite în conformitate cu o curbă normală de frecvenţă, astfel că o creştere a intensităţii stimulului, adică a întinderii muşchiului determină apariţia unor unităţi adiţionale**. Fiecare din aceşti receptori se descarcă cu o frecvenţă determinată de măsura în care este depăşit pragul de excitaţie al receptorului individual. Aceste două mărimi variabile de semnalare a intensităţii — numărul unităţilor active şi frecvenţa descărcării unităţii — explică variaţia răspunsului reflex faţă de gradele diferite de întindere. Se poate remarca, în paranteză, că relaţiile dintre intensitatea excitării şi descărcarea receptorului, schiţate mai sus, nu sînt valabile numai pentru receptorii de întindere. Relaţii similare au fost observate la o mare varietate de receptori, printre care sînt unii care participă la reglarea reflexă a structurilor viscerale şi vasculare. Aceştia vor fi examinaţi în capitolele următoare.

Un interes mai mare pentru discuţia de faţă îl prezintă proprietăţile diferenţiale ale diferiţilor receptori de întindere. Matthews [24] a descoperit că receptorii senzitivi de întindere ai muşchiului pot fi împărţiţi în raport cu două tipuri generale, numite A şi B, care se deosebesc în primul rînd prin comportarea lor în timpul contracţiei musculare active. Unităţile de tip A posedă în mod caracteristic un prag de excitaţie scăzut, în cazul întinderilor muşchiului, o tensiune de 1—2 g fiind adesea suficientă spre a provoca o descărcare ritmică susţinută. Dacă în timpul unei astfel de descărcări susţinute, provocate de o întindere musculară, se efectuează o contracţie a muşchiului întins, printr-o secusă produsă de un şoc unic aplicat rădăcinii anterioare, atunci descărcarea *încetează* în timpul secusei (fig. 108, *stînga*). Receptorul A se comportă în acest fel ca şi cum ar fi în „paralel" cu fibrele contractile extrafuzale, astfel că prin scurtarea muşchiului (fig. 106 *A*), datorită contracţiei se înlătură tensiunea existentă asupra receptorilor***. Vom aminti că fusul muscular este dispus, din punct de vedere anatomic, în paralel cu fibrele musculare. În plus, poziţia unei unităţi aflate sub observaţie poate fi localizată în mod rudimentar prin apăsarea pe muşchi cu o tijă de sticlă atunci cînd muşchiul este întins,

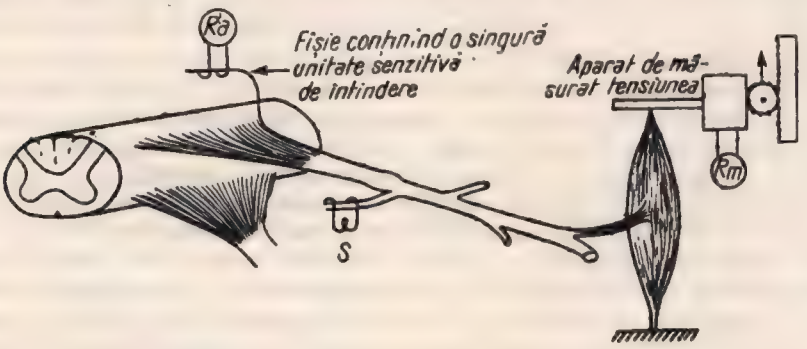
---

* Această relaţie este valabilă numai în interiorul unui domeniu limitat al tensiunilor aplicate. La tensiuni ridicate, răspunsul nu atinge proporţionalitatea aşteptată. Mai mult încă, pentru receptori diferiţi, pantele curbelor reprezentative ale vitezelor respective de descărcare, considerate ca o funcţie de logaritm al tensiunii, sînt diferite.

** Variaţia receptorilor în ceea ce priveşte pragul de excitaţie se datoreşte în parte deosebirii autentice de sensibilitate faţă de întindere şi în parte deosebirii în ceea ce priveşte locul pe care-l ocupă în muşchi, unii receptori fiind supuşi mai mult decît alţii la presiunea principală determinată de întinderea muşchilor.

*** Descărcările unităţilor A încetează în timpul contracţiei musculare, chiar cînd secusa este izometrică, probabil din cauză că tendonul este oarecum elastic, astfel că şi în condiţii izometrice de înregistrare se produce o anumită scurtare internă în timpul secusei.

deoarece o astfel de deformare mecanică locală excită receptorii. Încălzirea locală, care accelerează descărcarea unei unități de descărcare, folosește de asemenea și la localizarea acestei unități. Prin aceste procedee, Matthews [24] a constatat că receptorii de tipul A se găsesc în corpul mușchiu-



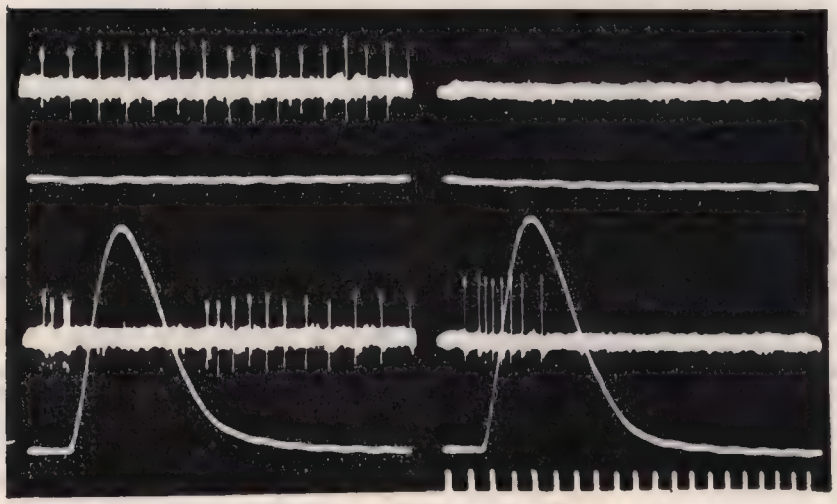


Fig. 108. — Comportarea receptorilor fusului (tip A) și ai corpusculilor Golgi (tip B) în timpul întinderii și contracției musculare. În trasee, linia groasă reprezintă o înregistrare dintr-o fișie a rădăcinii posterioare (*Ra* în diagramă); linia subțire reprezintă înregistrarea tensiunii musculare (*Rm* în diagramă). *Stînga:* o descărcare tipică într-un receptor al fusului. În înregistrarea de sus, o întindere susținută, moderată, a mușchiului, produsă prin deplasarea în sus a înregistratorului de tensiune a provocat descărcarea ritmică regulată a receptorului. În înregistrarea de jos, descărcarea a încetat în timpul secusei musculare provocate printr-un șoc unic aplicat rădăcinii anterioare (*S* în diagramă). *Dreapta:* descărcare de tip *B* a unui receptor din organul Golgi. În traseul superior, o întindere musculară moderată nu a reușit să provoace descărcarea receptorilor din corpusculul Golgi, acest receptor avînd un prag de excitație ridicată. În traseul inferior, descărcarea s-a produs în timpul secusei musculare. (Înregistrări oferite de dr. C. C. Hunt).

lui sau aproape de inserția sa, însă niciodată în tendon. Pentru aceste motive este aproape sigur că unitățile de tipul A sînt terminații ale fusului.

În contrast cu terminația de tipul A sau a fusului, la unitățile pe care Matthews le-a notat prin B se produc în mod consecvent *descărcări accelerate* în timpul contracției musculare (fig. 108, *dreapta*). O altă deosebire este aceea că receptorii B au praguri de excitație relativ ridicate pentru întinderea mușchiulară, astfel că de obicei o descărcare susținută necesită tensiuni de 100 pînă la 200 g și chiar mai mari. De aceea, cînd tensiunea exercitată asupra mușchiului este mică, dar adecvată pentru a excita terminațiile A, terminațiile B pot să nu se descarce, afară numai de cazul cînd mușchiul este pus în situația de a se contracta. Ca rezultat al contracției mușchiului apare o succesiune de vîrfuri în timpul secusei. Comportarea unităților B este, așadar, aceea a receptorilor dispuși în „serie" cu mușchiul, iar din punct de vedere anatomic, corpusculul Golgi îndeplinește această cerință. Ulterior, Matthews a constatat, prin sondaje locale și prin încălzire, că unitățile B sînt situate fie în tendon, fie în regiunea de joncțiune musculo-tendinoasă unde se găsesc corpusculii Golgi.

Prezența sau absența unei perioade de inactivitate în descărcarea unității în timpul contracției musculare poate fi utilizată deci experimental pentru a distinge terminațiile fusului de cele ale receptorilor corpusculilor Golgi. Intensitatea stimulului aplicat rădăcinii anterioare în scopul producerii unei contracții este totuși importantă. La receptorii de tip A, un șoc unic aplicat rădăcinii anterioare, care este adecvat în a produce numai o secusă musculară submaximală, sau cel mult una maximală izometrică, are ca rezultat încetarea descărcării în timpul secusei. Totuși, dacă șocurile sînt supramaximale (adică mai intense decît este necesar pentru producerea tensiunii maximale de contracție) și, în special dacă ele sînt aplicate în mod repetat, viteza descărcării unității de tip A se poate mări în timpul contracției musculare. Cu alte cuvinte, cînd fibrele motorii sînt excitate supramaximal, unitatea A se comportă ca și cum s-ar afla în serie cu mușchiul. După cum vom arăta mai departe, o excitație de acest fel activează fibrele fuzimotorii mici, avînd un prag de excitație ridicat și care sînt distribuite exclusiv în fibrele musculare intrafuzale. Contracția fibrelor musculare intrafuzale rezultînd din această activizare nu se adaugă într-un mod lesne de relevat la tensiunea totală a mușchiului, dar influențează în mod vizibil terminațiile fusului, deoarece ele sînt în serie cu fibrele intrafuzale, astfel încît contracția celor doi poli ai fibrelor intrafuzale înlătură destinderea din interiorul fusului provocată de contracția extrafuzală și face ca terminațiile fusului să intre în tensiune *.

---

* Hunt și Kuffler [13] arată că unitățile de tip A pot să se descarce în mod accidental în timpul contracțiilor provocate de descărcările de impulsuri motorii, care sînt prea slabe ca să poată excita fibrele fuzimotorii, mai ales dacă s-a produs contracția musculară în condiții izometrice rigide și atunci cînd tensiunea inițială exercitată asupra mușchiului este ridicată. Aceste răspunsuri, care se abat de la desfășurarea prevăzută, se consideră că se datoresc unei distribuții ieșite din comun a tensiunii în mușchi, care face să se mărească proporțiile deformației de întindere a unor anumite terminații ale fusului. Prin variația condițiilor experimentale, cercetătorul poate demonstra totdeauna existența unei perioade de liniște la elemente de acest fel, astfel că niciodată nu există o dificultate serioasă care să nu permită diferențierea lor de terminațiile de tip B, la care se produce o descărcare accelerată în timpul contracției, ori care ar fi condițiile impuse.

Fibrele aferente care inervează receptorii de întindere. După cum s-a arătat mai sus, comportarea diferențială a receptorilor în timpul contracției musculare permite recunoașterea terminațiilor fusului și ale tendonului. Odată ce o unitate a fost izolată și clasificată, se poate măsura viteza sa de conducție; apoi poate fi evaluat diametrul axonului care o inervează, deoarece diametrul axonic exprimat în microni este într-o relație liniară cu viteza de conducere exprimată în metri pe secundă, raportul

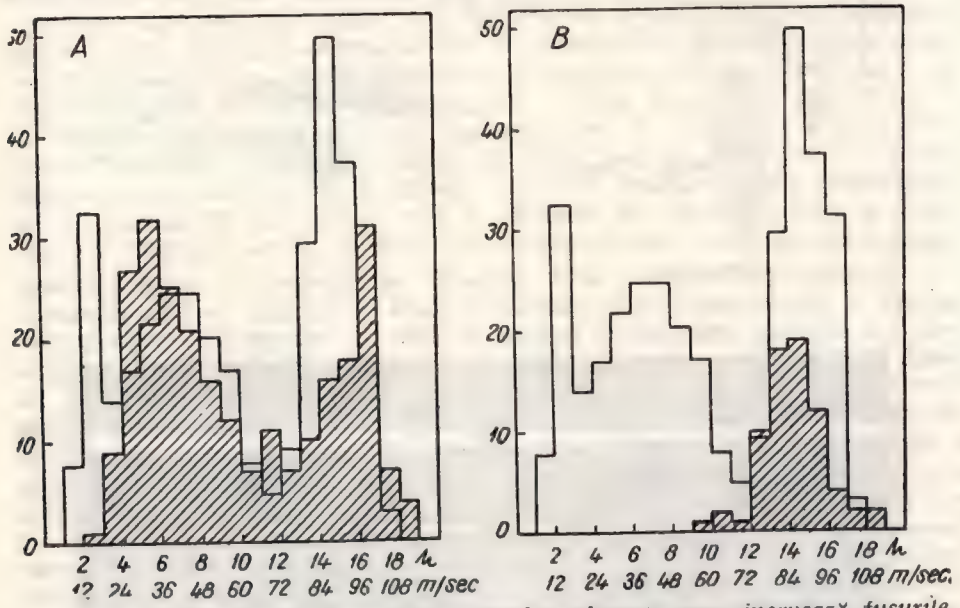


Fig. 109. — Distribuția diametrelor fibrelor aferente care inervează fusurile musculare (A) și corpusculii Golgi (B). Linia groasă a fiecărei diagrame prezintă grafic distribuția diametrelor fibrelor aferente mielinice; datele au fost obținute prin determinări histologice. Zona haşurată reprezintă distribuția fibrelor care inervează fusurile musculare (în *A*) și corpusculii Golgi (în *B*); datele au fost obținute prin procedee fiziologice. *Ordonatele:* numărul de fibre în fiecare categorie de 1 μ. *Abscisele:* diametrul în μ și viteza de conducție în m/sec. (După Hunt, *J. gen. Physiol.*, 1954, *38*: 117).

fiind de 6 : 1 (vezi capitolul al 3-lea). Hunt [12] a izolat și a clasificat mai multe sute de unități senzitive de întindere de la mușchii soleari și gastrocnemieni ai pisicii, disecînd și luînd probe din rădăcinile posterioare, cu o sîrguință remarcabilă. Viteza de conducere a axonului a fost determinată prin excitarea electrică a trunchiului nervos și prin măsurarea duratei conducției și a distanței pînă la rădăcina posterioară. S-a calculat apoi diametrul, împărțindu-se viteza de conducere cu 6.

Figura 109 *A* prezintă distribuția diametrelor axonice calculate pentru terminațiile fusului (A) din mușchiul solear, suprapusă peste distribuția fibrelor aferente ale nervului solear, evaluate prin procedee histologice. Distribuția diametrelor terminațiilor fusului este bimodală, în această distribuție intrînd ca reprezentanți aproape jumătate din fibrele din grupa I (12—20 μ) și în mod virtual aproape toate fibrele din grupa a II-a (4—12μ) ale nervului. Deoarece fibrele care inervează terminațiile

inelare spirale sau cele ale sacului nuclear sînt în mod manifest mai mari decît cele care inervează terminaţiile secundare sau miotubulare, este logic să tragem concluzia că fibrele din grupa I, care inervează receptorii de tipul A (numite de acum înainte fibre din grupa I A) inervează terminaţiile anulospirale, luînd în consideraţie faptul că fibrele din grupa a II-a ale nervului muscular inervează probabil terminaţiile miotubulare sau secundare. În afară de viteza de conducţie, nu se poate face nici o deosebire esenţială între terminaţiile anulospirale inervate de fibrele din grupa I A şi terminaţiile miotubulare inervate de fibrele grupei a II-a. Ambele prezintă perioade similare de linişte în timpul contracţiei musculare şi ambele sînt accelerate prin excitarea fuzimotorie. Terminaţiile miotubulare posedă praguri de excitaţie la întindere mai ridicate decît terminaţiile anulospirale, dar diferenţa este mică (aproximativ 19 : 3 g).

Figura 109 *B* prezintă distribuţia diametrelor axonilor care inervează terminaţiile de tipul B (corpusculul Golgi). Distribuţia este unimodală şi limitată, în mod esenţial, la fibre care fac parte din grupa I (cu diametre mai mari de 12 μ). *Fibrele din grupa I care inervează terminaţiile B se numesc fibre I B.* Terminaţiile tendinoase inervate de fibrele grupei I B, nu numai că se deosebesc în mod vădit de terminaţiile fusului în ceea ce priveşte răspunsul lor la contracţia musculară (la primele acceleraţie; la celelalte perioada de latenţă), dar au de asemenea şi praguri de excitaţie la întinderea musculară mult mai ridicate (100—200 g). În afară de aceasta, terminaţiile tendinoase nu sînt influenţate de loc de excitaţia fibrelor fuzimotorii.

Fibrele din grupa I A care inervează terminaţiile anulospirale ale fusului, împreună cu fibrele grupei I B care inervează corpuscului Golgi corespund, în mod satisfăcător, din punct de vedere numeric, cu numărul total al fibrelor din grupa I din nerv. Toate fibrele din grupa a II-a inervează, după cît se pare, terminaţiile fusului, probabil pe acelea de tipul miotubular sau secundar.

Receptorul reflexului de întindere. Acum se pune întrebarea: care din cele trei terminaţii nervoase din muşchi contribuie la reflexul de întindere? Terminaţiile secundare ale fusului, inervate de fibrele aferente din grupa a II-a, pot să fie eliminate. Tipul reflex produs prin excitarea fibrelor din grupa a II-a, fie de origine fuzală, fie cutanată, este acela al unui reflex multisinaptic de flexiune, în timp ce reflexul de întindere este un arc monosinaptic deservit de fibrele aferente din grupa I. Atît terminaţiile anulospirale, cît şi formaţiile Golgi sînt inervate totuşi de fibre de grupa I, fiind astfel, în mod egal interesate.

În general se crede (şi acest lucru este recunoscut în mare măsură pe baza probelor indirecte) că mai degrabă terminaţiile anulospirale sînt receptorii care participă la reflexul miotatic, decît terminaţiile tendinoase. Pragul de excitaţie redus la întinderea musculară a terminaţiilor anulospirale, examinat în contrast cu pragurile foarte ridicate ale terminaţiilor din corpusculii Golgi, constituie un element foarte sugestiv, deoarece reflexul de întindere este provocat de întinderi extrem de mici. În al doilea rînd, eliminarea selectivă a corpusculilor Golgi prin anestezie locală sau prin rezecţia tendonului nu produce abolirea reflexului de întindere sau a secusei tendinoase. În sfîrşit, în înregistrarea electrică a unui muşchi angajat în reflexul tendinos, izbucnirea iniţială sincronă a activităţii care precede cu puţin contracţia mecanică, este urmată de o perioadă de inac-

tivitate electrică care coincide cu scurtarea reflexă a mușchiului și care se termină o dată cu relaxarea acestuia. Această *perioadă de inactivitate*, care apare în timpul reflexului tendinos provine probabil în parte din încetarea descărcărilor de impulsuri aferente de către receptori în timpul scurtării mușchiului. Această interpretare este în mare măsură în concordanță cu proprietățile terminațiilor fusului, dar nu și cu cele ale corpusculilor Golgi.

Deși această interpretare este probabil parțial corectă, totuși geneza perioadei de inactivitate este mai complexă. Denny-Brown [5] a constatat că perioada de inactivitate implică nu numai mușchiul angajat în procesul reflex, dar și activitatea electrică tonică a mușchilor învecinați, care nu participă la reflex. El a sugerat că în timpul perioadei de inactivitate se produce nu numai o retragere a impulsurilor de excitație, dar în plus se produc impulsuri inhibitorii active care, desigur, influențează atît neuronii motori care inervează mușchiul întins, cît și acei neuroni motori care inervează mușchii vecini *.

Există cel puțin două surse posibile ale acestei inhibiții. Una din ele o constituie colateralele recurente descrise de Cajal și de Renshaw. Înainte de a pătrunde în rădăcina anterioară, mulți axoni motori emit colaterale recurente care se termină în interneuronii situați în regiunea anterointernă a cornului anterior [27]. Acești interneuroni, numiți uneori după descoperitorul lor „celulele Renshaw", stabilesc conexiuni de inhibiție cu neuronii motori [26]. O descărcare reflexă sincronă de felul celei provocate prin lovirea ușoară a tendonului este, în acest fel, îndreptată nu numai prin axonii motori spre mușchi, dar și prin colateralele recurente la celulele Renshaw, care, la rîndul lor, produc o dezlănțuire cu o frecvență înaltă de impulsuri inhibitorii către neuronii motori.

Cealaltă sursă, probabil mai importantă, a inhibiției care e la originea perioadei de inactivitate o constituie fibrele din grupa I B care inervează corpusculii Golgi. Înainte ca această cale să fie descrisă, se poate arăta că implicarea fibrelor din corpusculii Golgi și ale fibrelor din grupa I B într-un arc proprioreceptiv inhibitor în raport cu neuronii omonimi reprezintă, prin excludere, un puternic motiv în plus pentru a admite că fibrele din grupa I A care inervează terminațiile anulospirale ale fusului constituie segmentul aferent al reflexului de întindere.

Fenomenul „lamei de briceag"; inhibiția autogenă. Dacă se încearcă să se flecteze în mod forțat membrul rigid al unui preparat decerebrat, se întîmpină o rezistență îndată ce mușchiul este întins, iar această rezistență crește în toată faza inițială a flexiunii. Rezistența se datorează desigur contracției reflexe hiperactive a mușchiului ca răspuns la întindere. Dacă flexiunea se efectuează în continuare în mod forțat, se ajunge la un punct cînd orice rezistență la o flexiune adițională pare să se anihileze, iar membrul mai înainte rigid este îndoit cu ușurință. Deoarece această

* Inactivitatea de natură electrică a mușchilor direct sinergici cu mușchiul întins ar putea fi explicată pe baza retragerii excitației. Perioada de inactivitate este totuși distribuită mult mai larg în mușchii membrelor și poate fi, în fapt, observată la mușchii care acționează asupra unor articulații diferite de cele care sînt în legătură cu mușchiul întins. Deoarece nu se cunosc conexiuni monosinaptice de excitație între mușchi care acționează asupra unor articulații diferite, trebuie să postulăm existența unui proces diferit de acela al retragerii impulsurilor excitatorii.

acțiune permite mușchiului întins să se alungească în mod liber, ea a fost numită corespunzător *reacție de alungire*. De asemenea, întrucît rezistența membrului seamănă cu aceea a unei lame de briceag prevăzut cu un resort de închidere, acest fenomen este adesea numit al „lamei de briceag". Un fenomen asemănător se observă cu regularitate la oamenii bolnavi care prezintă o stare spastică; la aceștia reacția poate fi adesea cel mai bine provocată printr-o flectare rapidă și violentă a membrului spastic. În aceste condiții, fenomenul „lamei de briceag" se manifestă asemănător cu un joc de „apucă și dă drumul" al rezistenței, adică la început mușchiul rezistă, apoi se relaxează. În unele exemple este vizibil că o întindere excesivă (sau rapidă) a mușchiului determină apariția unei influențe noi care anulează în mod temporar sau permanent reflexul de întindere și permite mușchiului să se alungească, întîmpinîndu-se o rezistență tonică redusă sau chiar nulă.

De asemenea, întinderea puternică a unui mușchi extensor abolește sau micșorează contracția reflexă a acestui mușchi, provocată prin alte mijloace decît întinderea. De exemplu, cînd un mușchi extensor se contractă în mod reflex ca răspuns la excitația unui nerv cutanat controlateral (reflex de extensie încrucișată) și mușchiul este întins în mod forțat, acesta poate ceda brusc, ca apoi să se lungească fără a mai opune rezistență.

Sherrington [30] a demonstrat că fenomenul „lamei de briceag" este de natură reflexă și depinde de întinderea mușchiului. Cînd se produce fenomenul „lamei de briceag", se constată că, în afară de faptul că mușchiul extensor care a fost întins se relaxează, antagoniștii lui (mușchii flexori) se contractă. Există adesea o contracție concomitentă a mușchilor extensori ai membrului controlateral *(reflexul Phillipson)*, care indică existența unor conexiuni reciproce duble ale căilor aferente care contribuie la fenomenul „lamei de briceag". Fenomenul „lamei de briceag" poate fi provocat într-un mușchi după ce toți ceilalți mușchi și structuri ale membrului au fost denervate. Atunci cînd este dezaferentat printr-o rizotomie posterioară adecvată, mușchiul întins devine desigur flasc și nu mai există un tonus față de care să se testeze fenomenul „lamei de briceag". Totuși, mușchiul dezaferentat poate să mai fie activizat în mod reflex prin excitarea unui nerv cutanat controlateral (reflex de extensie încrucișată); întinderea puternică a mușchiului dezaferentat nu abolește o contracție reflexă încrucișată de acest fel, așa cum se întîmplă la animalul intact.

Observațiile de mai sus arată că, pe lîngă reflexul clasic de întindere descris anterior, mai există un arc reflex de întindere proprioceptiv, cu un prag relativ ridicat, care inhibă neuronii săi motori omonimi. O astfel de inhibiție produsă prin intermediul unor fibre aferente — care conduc impulsurile dintr-un mușchi întins — și care se exercită asupra neuronilor motori ce inervează mușchiul întins, este cunoscută sub numele de *inhibiție autogenă*. Urmează de aici că, în timpul întinderii musculare, neuronii motori care inervează mușchii întinși sînt bombardați de impulsuri produse pe două căi concurente, una de excitație și alta de inhibiție. Debitul total al neuronilor motori depinde de echilibrul dintre cele două descărcări de impulsuri antagoniste. În cazul unei întinderi excesive, calea inhibitoare cu prag de excitație ridicat devine un factor determinant din ce în ce mai puternic și în cele din urmă domină complexul de neuroni. Din punct de vedere funcțional, calea inhibitoare ser-

veşte la *protecţia muşchiului de supraîncărcare* prin prevenirea unei contracţii nocive împotriva unor puternice forţe de întindere.

Influenţa inhibiţiei autogene poate fi observată la grade de întindere mai mici decît cele necesare pentru a anula în mod complet reflexul de întindere. De exemplu, Sherrington [4] a remarcat în timpul experienţelor efectuate cu ajutorul „mesei coborîtoare" că acea contracţie reflexă provocată de o întindere musculară mică sau moderată (creşterea lungimii cu 2%) s-a menţinut la nivel constant timp de o jumătate de oră sau chiar mai mult. Cînd întinderea impusă asupra aceluiaşi muşchi a fost mai mare (creşterea lungimii cu 4—5%), contracţia reflexă s-a stins adeseori în 5—10 minute.

Corpusculii Golgi şi inhibiţia autogenă. Există o serie de indicaţii că fibrele din grupa I B care inervează corpusculii Golgi, constituie segmentul aferent al fenomenului „lamei de briceag". Corpusculii Golgi, sînt, desigur, sensibili la întindere, care de altfel reprezintă stimulul adecvat al fenomenului „lamei de briceag". Pragul de excitaţie relativ ridicat la corpusculii Golgi faţă de întindere concordă în mare măsură cu observaţia că fenomenul „lamei de briceag" domină neuronii motori numai atunci cînd întinderea muşchiului este extremă.

McCouch şi colab. au arătat că secusa cvadricepsului poate fi inhibată printr-o excitaţie electrică locală a tendonului sau a joncţiunii musculotendinoase a muşchiului vast intermediar, dar nu şi printr-o excitaţie similară a corpului muşchiului. Indicaţia suplimentară că prin corpusculii Golgi se asigură alimentarea unui arc reflex inhibitor pentru neuronii motori omonimi provine de la experienţele lui Hunt [11] şi Granit [7]. Ei au constatat că o contracţie tetanică a unui muşchi, provocată prin excitaţia repetată a capătului distal al unei rădăcini anterioare secţionate, inhibează o descărcare reflexă monosinaptică produsă prin stimularea fibrelor aferente din grupa I ale muşchiului. Deoarece în timpul contracţiei musculare descărcarea fusului încetează şi descărcarea corpusculului Golgi se accelerează, pare raţional să atribuim această inhibiţie activizării acestor corpusculi.

Conexiunile centrale ale fibrelor din grupa I B. Probele care au fost supuse discuţiei în paragraful anterior au legături foarte puternice cu corpusculii Golgi şi fibrele din grupa I B care le inervează servind ca segment aferent al fenomenului „lamei de briceag". Pentru a studia conexiunile centrale ale fenomenului „lamei de briceag" este de dorit să renunţăm la metoda excitaţiei naturale şi să recurgem la procedeul de testare prin condiţionare, utilizînd fibrele din grupa I B pentru calea de condiţionare. În acest caz apare totuşi o dificultate, deoarece fibrele din grupele I B şi I A au diametre şi praguri electrice identice sau numai puţin diferite *, astfel că o excitare selectivă a fibrelor I B separată, care să nu aibă efect decît asupra fibrelor I A, este imposibilă. Bradley şi Eccles [3] susţin că în anumiţi nervi musculari, fibrele I A sînt ceva mai mari şi au praguri de

---

* Pragul axonilor faţă de excitaţia electrică nu trebuie să fie confundat cu pragul reflexului faţă de excitaţia naturală prin intermediul organelor corespunzătoare de simţ. Astfel, fibrele din grupa I A şi I B sînt în mod egal accesibile excitaţiei electrice a trunchiului nervos, însă terminaţiile fusului inervate de fibrele din grupa I A sînt mult mai sensibile la excitare naturală (întindere) decît corpusculii Golgi inervaţi de fibrele din grupa I B.

excitare puțin mai joase decît fibrele I B; dar, chiar dacă lucrurile stau astfel, diferențele sînt mici, iar suprapunerea este considerabilă.

Cu tot acest impediment tehnic, Laporte și Lloyd [17] au fost capabili să deosebească între efectele asupra neuronilor motori provocate de descărcările aferente de impulsuri conduse în fibrele din grupa I A de acelea ce provin din activizarea fibrelor din grupa I B. Această diferențiere este posibilă deoarece, așa cum se va arăta mai jos, la fibrele din grupa I B există un singur interneuron interpus între terminațiile lor și neuronul motor. Cu alte cuvinte, fenomenul „lamei de briceag", la producția căruia își dau contribuția fibrele din grupa I B, este un *arc reflex*

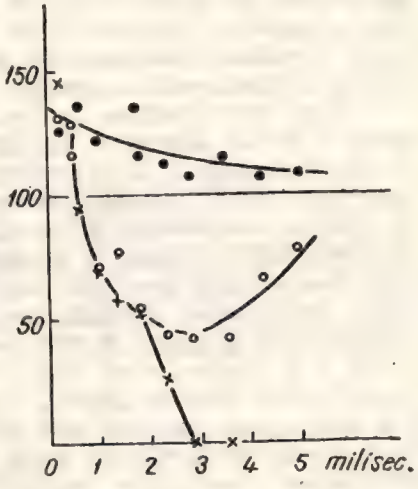


Fig. 110. — Condiționarea reflexă a neuronilor motori prin trei intensități de descărcări de impulsuri aferente transmise prin calea sinergică eteronimă. Cu descărcări slabe de impulsuri de condiționare din grupa I s-a obținut curba de facilitare așteptată *(cercuțele pline)*. Cînd intensitatea descărcării de condiționare a fost ușor mărită, curba de facilitare a fost întreruptă la un interval de testare condiționată de 0,5 milisec. printr-o fază de inhibiție *(cercuțele goale)*. O creștere suplimentară a intensității descărcării de condiționare, suficientă pentru a activiza fibrele din grupa a II-a *(cruciulițele)* a produs o nouă fază de inhibiție mai tardivă și mai profundă, care începe la un interval de testare condiționată de 2 milisec. (După Laporte și Lloyd, *Amer. J. Physiol.*, 1952, *169*: 609).

bisinaptic, pe cînd reflexul miotatic produs prin intermediul fibrelor din grupa I A este, în mod cert, monosinaptic. La calea monosinaptică, pragul de influențare asupra neuronilor motori este acela al fibrelor din grupa I A, prin care își exercită influența. La calea bisinaptică, pragul de influențare asupra elementelor finale, neuronii motori, depinde nu numai de pragul fibrelor din grupa I B, ci de asemenea și de pragul de răspuns al elementelor intermediare, interneuronii. Din această pricină, deși fibrele din grupele I A și I B posedă praguri esențial similare, descărcările de condiționare de impulsuri necesare pentru a exercita o influență decelabilă asupra neuronilor motori prin intermediul fibrelor din grupa I B sînt oarecum mai mari decît descărcările necesare în vederea demonstrării condiționării de excitație prin calea monosinaptică mai simplă care e alimentată de fibrele aferente din grupa I A.

Fig. 110 arată efectul condiționării unui reflex experimental monosinaptic al mușchiului plantar prin descărcări de impulsuri de intensitate variată transmise prin nervul care inervează mușchiul sinergic *flexor longus digitorum*. Cu ajutorul unei slabe descărcări de impulsuri de condiționare a fost obținută curba de facilitare monosinaptică (cercuțele negre), tipică pentru fibrele din grupa I A. Cînd intensitatea descărcării de condiționare a fost mărită (cercuțele goale), partea inițială a curbei a rămas neschimbată, dar atunci cînd intervalul dintre descărcarea de condiționare și de testare a fost de 0,5—0,6 milisec., descreșterea lină a

curbei de facilitare a fost întreruptă prin începerea bruscă a unui proces inhibitor, iar răspunsul de testare a scăzut, coborînd cu mult sub nivelul de control. Întîrzierea de 0,5 pînă la 0,6 milisec. în începerea acțiunii de inhibiție a fost constantă, indiferent de lungimea căii aferente și prin urmare nu poate fi explicată prin ipoteza că impulsurile inhibitorii traversează un sistem de fibre cu o conducție mai lentă decît sistemul responsabil pentru facilitare; latența trebuie să se datoreze mai curînd unui interneuron intercalat.

A treia curbă a fig. 110 (cruciulițele) a fost obținută atunci cînd descărcarea de condiționare a fost mărită atît de mult încît a activizat atît fibrele din grupa a II-a cît și fibrele aferente din grupa I. O a doua fază a inhibiției a apărut la un interval de testare condiționată de aproximativ 2 milisec. care reflectă în mod clar latențele ce rezultă din organizarea multisinaptică a arcurilor reflexe alimentate de fibre din grupa a II-a.

Cînd sînt studiate în mod sistematic conexiunile bisinaptice din grupa I B ale diferiților mușchi, se ajunge la următoarele generalizări: fibrele din grupa I B formează conexiuni inhibitorii bisinaptice cu neuronii lor motori omonimi și cu neuronii motori care inervează mușchii sinergici ai mușchiului de la care provin. Pe de altă parte, descărcările de impulsuri din grupa I B facilitează, prin conexiunile bisinaptice, neuronii motori care inervează mușchii antagoniști celor în care își are originea descărcarea aferentă de impulsuri. Cu alte cuvinte, conexiunile reciproce ale grupei I B sînt exact opuse conexiunilor tipice fibrelor din grupa I A. Pentru acest motiv fenomenul „lamei de briceag" este numit uneori *reflex miotatic invers*. Conexiunile reciproce ale fibrelor din grupa I B sînt, totuși, oarecum mai difuze decît cele ale arcurilor monosinaptice ce se produc la fibrele din grupa I A, deoarece primele pot să exercite prin intermediul conexiunilor bisinaptice influențe inhibitorii asupra neuronilor motori care inervează mușchii care nu sînt antagoniști direcți ai mușchilor de origină. De exemplu, o descărcare aferentă de impulsuri din grupa I B, produsă în nervul cvadricepsului (mușchiul extensor al genunchiului) inhibă prin intermediul căii bisinaptice neuronii motori care inervează tricepsul crural (mușchiul extensor al gleznei). Acest fenomen se află în contrast vădit cu conexiunile monosinaptice ale fibrelor din grupa I A, aceste conexiuni fiind limitate la neuronii motori care inervează mușchi ce acționează în jurul unei singure articulații. În general se observă că sfera de influență a arcului reflex crește în raport cu numărul interneuronilor din lanț.

Sumarul căilor reflexe. În acest moment este avantajos de examinat, critic, în totalitatea lor, debitele segmentale aferente către un neuron motor spinal tipic. Fig. 111 rezumă în mod diagramatic diversele căi care deservesc un neuron motor spinal, care inervează un mușchi extensor. O diagramă corespunzătoare a impulsurilor către un neuron motor flexor ar avea aspect identic, excepție făcînd faptul că influența căilor multisinaptice, asigurate de fibrele din grupele a II-a, a III-a și a IV-a, s-ar prezenta inversată. Trăsătura remarcabilă a fig. 111 o constituie multiplicitatea căilor care converg în calea finală comună, neuronul motor. În realitate, fig. 111 nu oferă decît o imagine limitată a acestei convergențe, deoarece sînt arătate numai debitele segmentale. S-au omis (pentru a fi discutate în capitolul al 8-lea) numeroase căi care provin de la alte segmente spinale și de la structuri supraspinale și care se termină direct

sau indirect într-un neuron motor. Fiecare neuron este, astfel, supus unui complex de influenţe, unele de întărire şi altele antagoniste, iar echilibrul acestor influenţe, într-un moment oarecare, determină potenţialul de membrană şi deci excitabilitatea celulei. Neuronul motor, calea finală comună a arcului, integrează astfel mesajele care se lovesc de el.

În capitolul precedent s-a menţionat aparenta lipsă de perspectivă a explicării comportării complexe prin folosirea unui termen care denumeşte ceea ce la axon este un răspuns inflexibil stereotip — şi anume termenul de potenţial de acţiune. Se poate vedea acum că sistemul prezentat printr-o

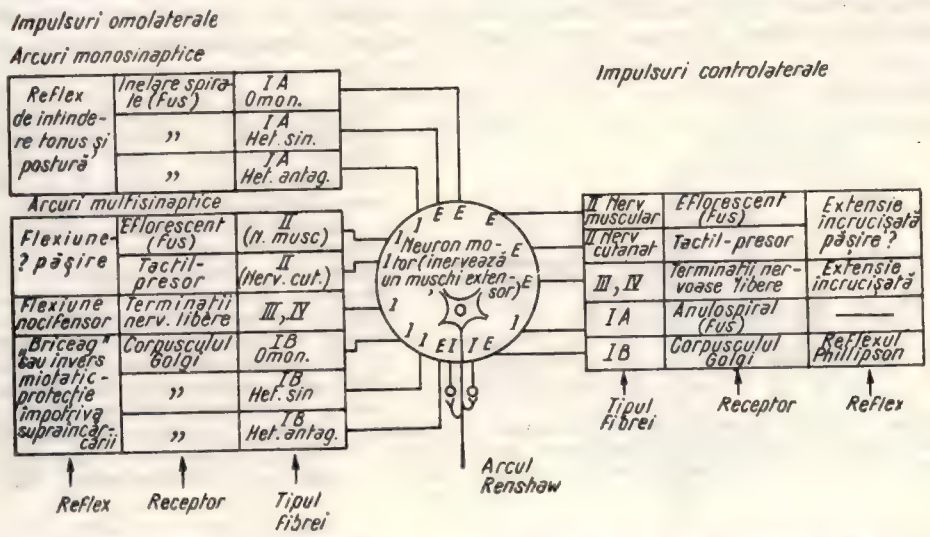


Fig. 111. — Diagrama debitelor aferente segmentale ce converg într-un neuron motor tipic care inervează un muşchi extensor. Influenţa fiecărui debit este indicată ca excitatoare (*E*) sau inhibitoare (*I*).

diagramă (fig. 111) reprezintă o maşină foarte sensibilă, în care schimbările de intensitate şi de sursă ale bombardării aferente care provin din numeroşi receptori diferiţi pot să modifice în mod semnificativ participarea diferiţilor neuroni motori şi a muşchilor pe care îi deservesc în cadrul acţiunii reflexe şi să dea astfel naştere la o infinită varietate de tipuri de comportament.

Fibrele fuzimotorii şi reglarea fusului [15, 16, 18]. În paragrafele precedente atenţia a fost concentrată asupra influenţei exercitate de diferitele organe receptoare asupra neuronilor motori. Pentru a completa tabloul, este avantajos să examinăm acum influenţa exercitată de unii neuroni motori asupra unui receptor, fusul muscular. S-a menţionat anterior că fibrele intrafuzale ale fusului muscular primesc o inervaţie motorie care, conform părerii lui Barker [2], inervează în mod tipic ambii poli contractili ai fibrei. Este lesne de imaginat modul în care activizarea fibrelor fuzimotorii, prin provocarea unei contracţii polare a fibrelor intrafuzale, ar putea pune regiunea necontractilă a membranei nucleare în tensiune, producînd astfel o deformare mecanică a terminaţiilor receptoare, care nu se poate deosebi de aceea produsă prin întinderea pasivă

a întregului mușchi. În acest mod, fibrele fuzimotorii pot provoca o descărcare a fusului în absența întinderii externe sau, în cazul cînd există o întindere, să determine creșterea senzitivității fusului, astfel încît frecvența descărcării aferente să crească în mod vădit. Sistemul fuzimotor servește astfel ca un mecanism de influențare, care reglează sensibilitatea receptorului.

Leksell [18] a fost primul care a emis ipoteza că fibrele fuzimotorii constituie o cale eferentă specializată, care poate fi deosebită de aceea care inervează fibrele musculare extrafuzale. Examinarea spectrului fibrelor mielinice ale unei rădăcini anterioare sau ale unui nerv muscular dezaferentat prin radiculotomie dorsală urmată de degenerare, relevează faptul că fibrele eferente intră în două categorii deosebite din punct de ve-

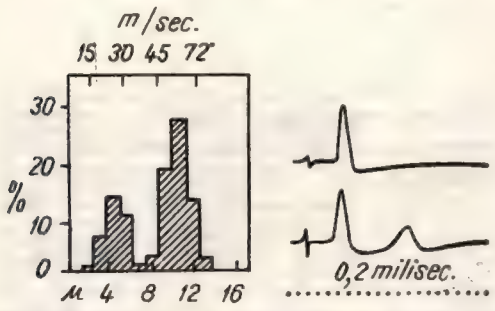


Fig. 112. — Spectrul diametrelor și potențialul de acțiune compus al fibrelor motorii care inervează mușchiul solear. Stînga: a se observa distribuția bimodală distinctă a diametrelor fibrelor. Spectrul vitezelor este arătat pe ordonatele superioare. Traseul superior din *dreapta.* Potențialul de acțiune compus, produs prin excitarea maximală a fibrelor cu diametre mari și viteză mare de conducție. *Traseul inferior din dreapta.* O excitare și mai puternică provoacă a doua deviație care poate fi atribuită activității fibrelor cu diametre mici și cu viteză mică. (Date histologice după Eccles și Sherrington, *Proc. roy. Soc.*, 1930, *B 106:* 326. Date electrice după Kuffler și colab., *J. Neurophysiol.*, 1951, *14*: 28).

dere al mărimii (fig. 112). Un grup care formează aproximativ 70% din total, are diametre de cca. 9—13 μ și intră astfel aproximativ în clasificația A — alfa a lui Gasser. Restul de 30% din fibrele motorii mielinice, care au diametre de aproximativ 3—6 μ cu un vîrf de aglomerare la 5 μ sînt denumite gamma eferente. Absența unei suprapuneri între cele două grupe face ca deosebirea lor să fie relativ ușoară. Fig. 112 prezintă potențialele de acțiune înregistrate în nervul gastrocnemian consecutiv excitației rădăcinii S_2 anterioare. În traseul superior excitația a fost în mod precis maximală pentru fibrele mari alfa cu prag scăzut. Graficul de jos prezintă un traseu înregistrat atunci cînd intensitatea excitării a fost mărită suficient pentru a recruta fibrele gamma mai mici. Viteza de conducție maximă în cazul primei deviații a fost de 76 m/sec.; pentru deviația ulterioară mai mică viteza de conducție maximă a fost de 27 m/sec. Au fost calculate diametrele fibrelor care corespund acestor viteze. Ele sînt de aproximativ 13 μ și 5 μ, valori care corespund în mod satisfăcător cu datele histologice.

Leksell a remarcat că atunci cînd nervul muscular era excitat prin șocuri gradate, tensiunea secusei musculare era în raport direct cu intensitatea șocului numai pînă ce potențialul de vîrf alfa atingea dimensiunea maximă; mărirea în continuare a intensității șocului nu producea creșterea tensiunii musculare, cu toate că astfel de șocuri puternice aveau ca rezultat apariția și dezvoltarea undelor gamma. Cu alte cuvinte, fi-

brele gamma nu contribuie cu nimic la tensiunea contractilă. Această concluzie poate fi verificată în alt mod. Cînd se aplică o presiune asupra unui trunchi nervos, fibrele mai mari sînt blocate înaintea celor mici. Leksell a constatat că atunci cînd fibrele alfa erau blocate diferenţial în acest fel, o excitaţie centrală faţă de bloc producea un răspuns contractil redus sau nul al muşchiului, chiar dacă înregistrarea electrică a trunchiului nervos situat distal faţă de bloc arăta că în fibrele mici gamma conducţia era nemodificată. Prin urmare, se poate trage concluzia că fibrele gamma reprezintă un sistem eferent distinct care inervează o structură oarecare a muşchiului, diferită de fibrele musculare extrafuzale care conduc tensiunea în mod obişnuit.

Acum este limpede că fibrele eferente gamma sînt distribuite *exclusiv* la fibrele intrafuzale ale fusului, de unde termenul de „fibre fuzimotorii". Activizarea fuzimotorie provoacă contracţii ale fibrelor intrafuzale care sînt prea slabe pentru a amplifica în mod semnificativ tensiunea

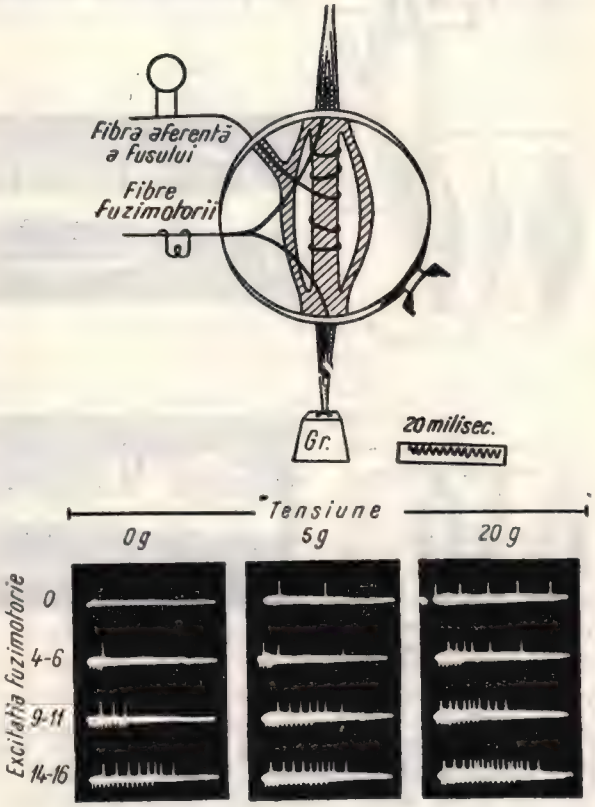


Fig. 113. — Efectele tensiunii şi stimulării fuzimotorii asupra vitezei de descărcare a terminaţiei fusului. Deviaţiile ascendente din trasee reprezintă potenţialele de acţiune ale unei singure fibre aferente izolate a fusului. Micile devieri de dedesubtul liniei de bază, care apar în unele înregistrări, reprezintă artefacte prin şoc produse de fibrele fuzimotorii excitante. A se observa că viteza de descărcare depinde atît de tensiunea pasivă, cît şi de activitatea fuzimotorie. (După Kuffler şi colab., *J. Neurophysiol.*, 1951, *14 :* 29).

totală a muşchiului, dar care sînt suficient de puternice pentru a influenţa în mod profund descărcarea aferentă a fusului. Acest efect a fost demonstrat de către Leksell, şi apoi mai precis de către Kuffler şi colab. [16], care au detaşat prin disecţie fibre fuzimotorii izolate din rădăcina anterioară în scopul excitării lor. Fig. 113 arată efectul activităţii fuzimotorii asupra unui singur receptor de întindere supus la grade diferite de întindere.

La fiecare nivel al întinderii pasive, frecvența descărcării aferente a fost accelerată prin excitare fuzimotorie, iar gradul accelerării a crescut cu numărul impulsurilor fuzimotorii transmise fusului. Este așadar clar că descărcarea aferentă a fusului depinde nu numai de întindere, dar și de numărul de impulsuri care ajung la fus prin intermediul fibrelor fuzimotorii. Fiecare fus primește pînă la cinci asemenea fibre fuzimotorii, ceea ce asigură un mecanism precis de gradare, între limite considerabile, a

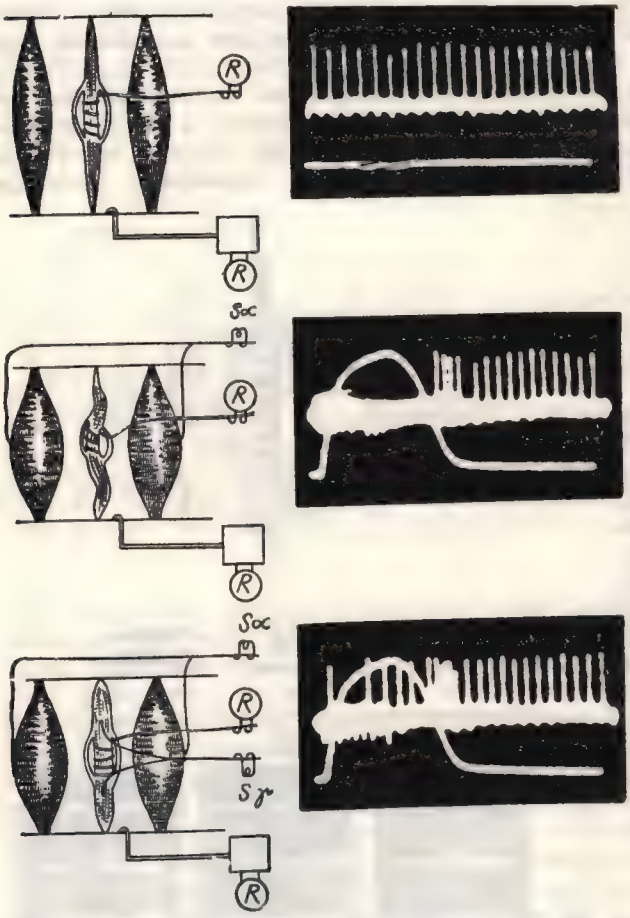


Fig. 114. — Efectul excitării fuzimotorii asupra perioadei de inactivitate a descărcării fusului în timpul contracției musculare. Linia groasă din trasee reprezintă înregistrări din fibrele aferente ale fusului; linia subțire reprezintă tensiunea mușchiului. *Traseul superior:* o tensiune susținută (15 g) provoacă descărcarea ritmică a receptorului. *Traseul mijlociu:* descărcarea încetează în timpul secusei musculare, deoarece fusurile sînt eliberate de întindere. *Traseul inferior:* stimularea fuzimotorie (indicată prin artefacte de șoc, ce se prelungesc sub linia de bază) elimină relaxarea fusului și permite o descărcare susținută chiar în timpul contracției musculare. (După Hunt și Kuffler, *J. Physiol.*, 1951, *113*: 298).

senzitivității receptorului la întindere. De asemenea, orice fibră fuzimotorie individuală participă prin ramificare la inervația mai multor fusuri și poate astfel influența descărcarea într-un număr de fibre aferente din fusuri diferite.

S-a menționat anterior că receptorii fusului încetează să se descarce în timpul contracției mușchiului. Această pauză se produce deoarece fibrele intrafuzale sînt dispuse în paralel cu fibrele extrafuzale, astfel că scurtarea celor din urmă elimină tensiunea fusului. Dacă totuși există o activizare concomitentă a sistemului fuzimotor, suficientă pentru a elimina lipsa de contractare a fibrelor intrafuzale, terminațiile fusului pot

continua să se descarce chiar şi în timpul contracţiei. Fig. 114 ilustrează o demonstraţie experimentală a acestui fenomen. Traseul superior prezintă descărcarea ritmică regulată a unui receptor de fus *A*, ca răspuns la o întindere susţinută de 15 g aplicată muşchiului. În traseul mijlociu, muşchiul a fost determinat să se contracte prin excitarea unei porţiuni a rădăcinii anterioare care conţinea exclusiv fibre eferente alfa; în timpul contracţiei, descărcarea fusului a încetat. În ce priveşte traseul de jos, s-a repetat aceeaşi succesiune cu excepţia că, în plus, s-a stimulat o singură fibră fuzimotorie care inerva fusul, de 9 ori, în timpul fazei precoce a contracţiei. Drept rezultat al excitaţiei fuzimotorii, descărcarea fusului a continuat în tot timpul contracţiei. Se poate deduce din astfel de experienţe că la animalul intact comportarea fusului în timpul contracţiei musculare este determinată atît de volumul activităţii fuzimotorii, cît şi de măsura în care este scurtat muşchiul.

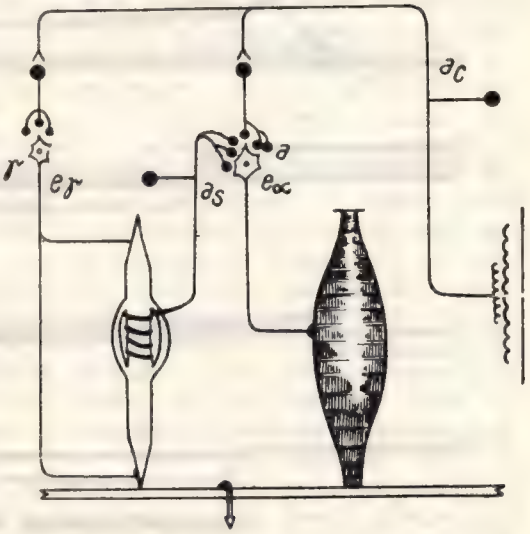


Fig. 115. — Diagrama „buclei periferice" a mecanismului reflexului de întindere. a_δ — calea aferentă cutanată; a_s — calea aferentă a fusului; e_α şi e_γ căile aferente (fuzimotorii) alfa şi respectiv gamma.

Activitatea reflexă a sistemului fuzimotor. Descoperirea sistemului fuzimotor necesită reconsiderarea mecanismului reflexului de întindere. Se va recunoaşte că sistemul reflex de întindere la animalul intact se compune dintr-o „buclă periferică" de fibre nervoase, reprezentată diagramatic în fig. 115. În porţiunea motorie a buclei sînt fibrele alfa şi gamma, ambele influenţînd pe căi unice comportarea descărcării receptorilor fusului. În porţiunea aferentă a buclei, diferiţii receptori acţionează asupra şi influenţează în mod reflex descărcarea ambelor sisteme alfa şi gamma. Urmează de aici că cercetările care utilizează procedeul experimental obişnuit de diviziune a rădăcinii anterioare sau posterioare pot da informaţii exacte asupra proprietăţilor componentelor individuale ale sistemului reflex de întindere, de pildă, asupra receptorilor fusului; dar deoarece bucla este întreruptă, astfel de experienţe oferă mai degrabă o imagine deformată a comportării acestor componente la animalul intact. O măsură a acestei deformări este ilustrată în fig. 116, care arată în traseele *A* şi *B* descărcarea unui singur receptor al fusului la un preparat la care bucla a rămas aproape în întregime intactă. Acest preparat a fost obţinut prin secţionarea numai a unei porţiuni extrem de subţiri din rădăcina posterioară, pentru a exemplifica activitatea fusului, lăsînd intact restul rădăcinii posterioare şi întreaga rădăcină anterioară. Chiar în cazul unei lipse de contractare a muşchiului şi al unei întinderi care nu se

poate măsura a mușchiului, receptorul a descărcat un baraj continuu de impulsuri. Cînd mușchiul a fost întins, descărcarea receptorului s-a accelerat, însă descărcarea, atît în timpul lipsei de contractare, cît și în timpul stării de întindere era neregulată și tindea să se producă sub forma dezlănțuirii cu frecvențe variabile. Traseele *C* și *D* arată comportarea aceluiași preparat după ce bucla a fost întreruptă prin secțiunea

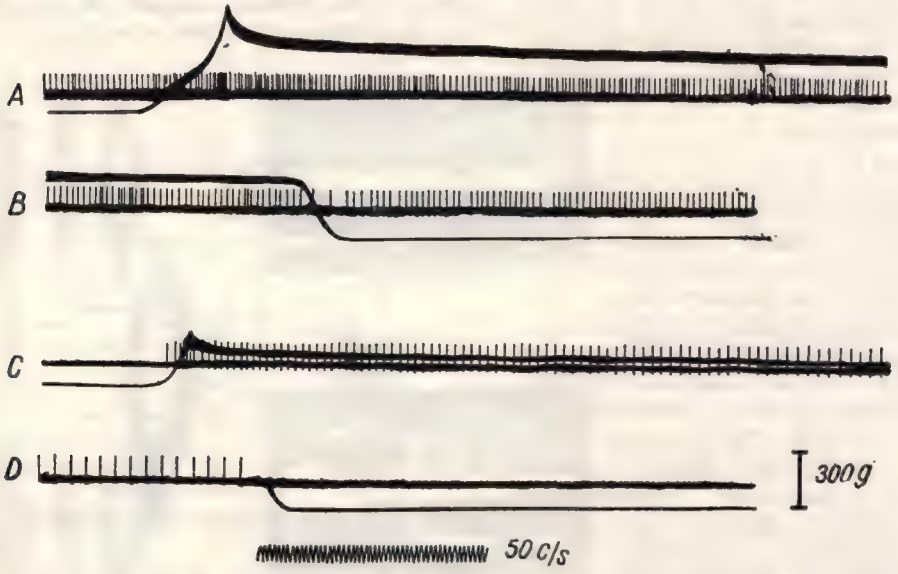


Fig. 116. — Efectul secționării rădăcinii anterioare asupra răspunsului fusului muscular la întinderea mușchiului. Traseul cu vîrfuri reprezintă activitatea electrică a unei singure fibre aferente a fusului; traseul lin reprezintă tensiunea musculară. În *A* și *B*, ambele rădăcini, anterioară și posterioară, au fost intacte cu excepția rădăcinii posterioare din care a fost disecată o mică fișie pentru a se obține o probă în ceea ce privește răspunsul fusului. La început, în *A*, deși mușchiul era în stare de relaxare, unitatea s-a descărcat în ritm neregulat. Cînd mușchiul a fost întins cu 10 mm, așa cum este indicat prin creșterea tensiunii, descărcarea a fost accelerată în mod moderat, însă ritmul a rămas neregulat. *B* este o continuare a lui *A*, care arată din nou un efect de depresiune la mușchi. *C* și *D* arată răspunsul aceleiași unități la o întindere de 10 mm după secționarea rădăcinii anterioare. A se observa absența descărcării, atunci cînd mușchiul a fost deprimat și natura ritmică regulată a descărcării din timpul întinderii musculare. (După Eldred și colab., *J. Physiol.*, 1953, *122*: 498).

rădăcinii anterioare. În starea de relaxare, fusul nu răspunde. În timpul întinderii, receptorul răspunde cu o descărcare (care se repeta în mod regulat) de impulsuri cu totul neasemănătoare aceleia din *A* și *B*. Astfel de experiențe sugerează că, la animalul intact, sistemul fuzimotor menține o descărcare tonică care prezintă fluctuații în mărime, în măsura în care debitul aferent către neuronii fuzimotori variază.

Descărcarea tonică „de repaus" a neuronilor fuzimotori a fost studiată de către Hunt [10, 14], care a detașat prin disecție fișii mici de fibre aferente gamma din rădăcini anterioare sau din nervi musculari, avînd

grijă să lase bucla intactă, cu excepția acelei fișii subțiri luate ca probă. Undele de vîrf fuzimotorii sînt de obicei în mod vizibil mai mici în amplitudine decît undele de vîrf ale fibrelor alfa și se pot, ca atare, distinge lesne. La animalul spinal sau decerebrat, cu membrul într-o poziție intermediară, mulți neuroni fuzimotori sînt în stare de inactivitate, pe cînd alții își mențin o descărcare continuă dar neregulată, la frecvențe de la 10 pînă la 60 pe secundă. Faptul că această descărcare depinde în gradul cel mai înalt de influxul aferent segmental a fost sugerat de către constatarea lui Hunt că descărcarea a fost abolită prin acțiunea bilaterală a rădăcinilor lombosacrale posterioare *.

Diferiți stimuli aplicați asupra membrelor modifică în mod reflex descărcarea fuzimotorie. Din acest punct de vedere, stimulii cutanați sînt deosebit de eficienți, o scurtă atingere, o apăsare sau o înțepătură cu acul provocînd modificări evidente ale frecvenței de descărcare a unităților de descărcare tonică și punînd uneori în activitate o unitate aflată în repaus. În general vorbind, astfel de stimuli, mai ales atunci cînd sînt aplicați asupra piciorului fac să crească descărcarea fuzimotorie în mușchii flexori omolaterali, dar micșorează descărcarea în mușchii extensori omolaterali. În partea opusă stimulului, mușchii extensori primesc descărcări fuzimotorii crescute, pe cînd descărcarea în mușchii flexori este micșorată. Astfel, în reflexele de flexiune și de extensie încrucișată, neuronii motori alfa și gamma sînt afectați în mod identic. Acest dispozitiv acționează probabil pentru a compensa reducerea descărcării fusului, care altminteri ar putea avea loc atunci cînd mușchiul flexor ce se contractă reflex, se scurtează. Activitatea fuzimotorie oferă astfel un mecanism pentru menținerea unui mesaj senzitiv din fusuri proporțional cu mărimea întinderii externe, chiar în cazul cînd condițiile contracției musculare se schimbă.

Totuși, distribuția descărcării fuzimotorii provocate în mod reflex nu este stereotipă. Stimulii cutanați, mai ales cînd sînt aplicați asupra porțiunilor proximale ale membrului, pot să provoace tipuri de distribuții fuzimotorii care nu se produc în același timp cu tipurile de flexiune și de extensie încrucișată. În afară de aceasta, tipurile variază odată cu modificarea sediului excitației. De exemplu, descărcarea fuzimotorie la mușchiul extensor al genunchiului, cvadricepsul, în conformitate cu tipul reflex de flexiune, este inhibată prin atingerea sau apăsarea piciorului omolateral, însă efectul unei excitații similare a pielii coapsei variază cu locul excitării. Atingerea pielii de deasupra cvadricepsului provoacă creșterea descărcării fuzimotorii din acest mușchi, în timp ce atingerea sau apăsarea pielii care acoperă pe antagoniștii săi, mușchii flexori poplitei, inhibă descărcarea fuzimotorie tonică în cvadriceps. Arcurile fuzimotorii, în mod asemănător cu reflexul de flexiune, manifestă astfel „un semn local".

Stimularea electrică a nervilor cutanați influențează de asemenea în mod vădit neuronii fuzimotori, însă efectul variază atît de mult în raport cu trunchiul aferent utilizat și cu neuronul fuzimotor luat ca probă încît nu se pot face cu ușurință generalizări. Activizarea electrică

---

* Alte experiențe, care vor fi discutate în capitolul al 8-lea, arată că unele căi, care-și au originea în structurile supraspinale, influențează de asemenea descărcarea fuzimotorie.

nenaturală a unor fibre aferente eterogene din punct de vedere funcțional poate face neinteligibile tipuri funcționale regulate. Totuși, excitația electrică are avantajul că se pot determina proprietățile temporare ale arcurilor fuzimotorii. Tipurile reflexe centrale măsurate au un excedent de 2 milisec., fapt care sugerează că fibrele aferente se conectează cu neuronii fuzimotori printr-unul sau mai mulți interneuroni.

Receptorii profunzi influențează de asemenea activitatea neuronului fuzimotor, însă, în general, oarecum mai puțin evident decît o fac receptorii cutanați. După cît se pare, receptorii de întindere ai mușchiului și tendonului influențează neuronii fuzimotori foarte puțin sau chiar deloc. Deși întinderea musculară inhibă uneori descărcarea fuzimotorie în mușchiul întins, există motive să ne îndoim că receptorii responsabili sînt fusurile musculare sau corpusculii Golgi. Fibrele aferente care participă la această inhibiție nu ajung la măduva spinării prin nervul muscular, așa cum este cazul cu fibrele grupelor I A și I B care inervează fusurile și corpusculii Golgi. Pe lîngă aceasta, excitația electrică a nervilor musculari la intensități adecvate exclusiv pentru fibrele grupei I nu influențează neuronii fuzimotori. Așadar se pare că receptorii responsabili pentru inhibiția fuzimotorie în timpul întinderii musculare, nu sînt nici fusurile, nici corpusculii Golgi.

Ca încheiere, se poate afirma că în stadiul actual al cunoștințelor, semnificația fiziologică a sistemului fuzimotor nu este complet clară. Este evident că fibrele gamma sînt din punct de vedere potențial reglatori puternici ai funcției fusului și, în consecință, ai funcției reflexe. Măsura semnificației lor pentru postură și mișcare nu poate fi evaluată pînă ce condițiile care determină activizarea lor nu sînt clarificate mai mult.

Semnificația clinică a reflexelor

Examinarea stării reflexelor este un procedeu de diagnostic clinic recunoscut și valoros. Din punct de vedere clinic reflexele sînt clasificate ca fiind *profunde* sau *superficiale*. Prin „reflexe profunde"* se înțeleg orice reflexe de întindere sau miotatice de tipul fazic sau „secusă", adică cele provocate printr-o percuție puternică pe tendonul sau pe mușchiul adecvat producerii unei întinderi de scurtă durată a mușchiului. Liste amănunțite ale reflexelor profunde care sînt testate în mod obișnuit precum și ale segmentelor spinale care le deservesc pot fi găsite în tratatele de neurologie. Același tip de arcuri neurale poate fi testat la membre și mandibulă prin evaluarea rezistenței față de mișcarea pasivă a membrului: acesta este un test al *tonusului muscular*, care la fel cu secusa depinde de arcul reflex de întindere. O importantă deosebire între acest test și producerea reflexelor de secusă constă în natura descărcării aferente. În

* Reflexe profunde sînt numite uneori în mod impropriu și reflexe periostice, deoarece neurologii au crezut odinioară în mod greșit, că elementele receptive erau situate în periost. Termenul reflex „tendinos" utilizat de asemenea curent și alternativ cu cel de reflexe profunde, este nefericit ales deoarece receptorii se află desigur mai degrabă în mușchi decît în tendon și deoarece reflexele tendinoase pot fi produse prin percuția directă a mușchiului la fel de ușor ca și prin percuția tendonului. Fenomenul „lamei de briceag" sau miotatic invers, este de fapt un reflex tendinos.

cazul unei întinderi rapide (mişcare pozitivă), această descărcare este asincronă şi prelungită (reflex static de întindere), iar în cazul unei întinderi scurte (percuţie) descărcarea este sincronă şi de scurtă durată. Reflexele *superficiale* sau *cutanate* sînt reflexe de retragere provocate de o excitaţie nocivă sau tactilă a pielii şi au aceleaşi proprietăţi generale ca şi reflexele nociceptive de flexiune, descrise mai sus. Exemple sînt: reflexul plantar (flexiunea plantară a degetelor de la picior atunci cînd talpa este lovită sau zgîriată), reflexul cremasterian (ridicarea testiculului cînd suprafaţa interioară şi superioară a coapsei omolaterale este uşor zgîriată) şi reflexul abdominal (contracţia musculaturii abdominale cînd pielea ce o acoperă este atinsă cu un ac bont).

Bolile sistemului nervos pot influenţa reflexele într-unul din următoarele 3 moduri: 1) Reflexele pot fi hipoactive sau absente; 2) reflexele pot să fie hiperactive; 3) tipul răspunsului reflex la o excitaţie standard se poate transforma într-unul nou (aşa-numitele „reflexe patologice"). La evaluarea reflexelor la om trebuie să ne amintim că neuronii motori sînt supuşi la o mulţime de influenţe care variază în intensitate de la bolnav la bolnav şi chiar la acelaşi bolnav în funcţie de timp. Bolnavii în stare de emoţie intensă, pot să execute în mod temporar reflexe miotatice exagerate, care sugerează o hiperactivitate. Nu este improbabil ca anxietatea şi tensiunea să fie asociate cu o activitate fuzimotorie crescută.

Pe de altă parte, la un bolnav complet relaxat, din cauza lipsei de facilitare descendentă este uneori greu de a provoca o secusă a cvadricepsului. Această dificultate poate apărea deoarece muşchiul este suficient de deprimat, astfel că percuţia nu reuşeşte să imprime multă întindere muşchiului. Reflexele slabe pot apărea de asemenea la bolnavii mai vîrstnici la care modificările structurale ale muşchiului şi ale tendonului permit o depresiune a sistemului. În astfel de cazuri, răspunsurile miotatice pot fi adesea provocate prin percuţia muşchiului mai curînd decît a tendonului, deoarece receptorii de întindere sînt sensibili la deformaţia care provine din percuţia muşchiului chiar dacă o întindere redusă este transmisă la muşchiul considerat în totalitatea lui. Răspunsurile provocate în acest mod sînt de obicei mai localizate decît cele produse prin lovirea tendonului, deoarece stîmulul afectează numai o parte din cîmpul respectiv al muşchiului. Chiar şi în absenţa unei astfel de relaxări, secusa rotuliană este greu de produs la unele persoane, la care nu există motive să suspectăm existenţa unei boli nervoase. Adeseori putem obţine un răspuns clar numai prin lovirea tendonului în timp ce persoana îşi strînge tare mîinile împreună şi trage *(manevra Jendrassik)* sau apucă strîns un obiect oarecare. S-a sugerat că o asemenea întărire a reflexului rotulian poate fi atribuită descărcării fuzimotorii mărite în muşchii coapsei, ca rezultat al efortului muscular al extremităţii superioare.

Rezultă din toate aceste consideraţii că evaluarea actului reflex necesită o examinare chibzuită şi prudentă. Dacă reflexele se prezintă, fie egal slăbite, fie egal hiperactive la toate nivelurile, examinări repetate, de preferinţă după o perioadă mai lungă şi în circumstanţe înconjurătoare diferite pot fi trebuincioase pentru a deosebi forma aberantă de cea semnificativă. Cînd aberaţiile reflexe sînt asimetrice, apărînd de exemplu numai la un membru sau numai într-o parte a corpului, atunci

examinatorul se află pe un teren mai sigur, întrucît o parte a corpului servește drept control pentru cealaltă.

Hiporeflexia. Din discuția precedentă reiese în mod evident că orice proces care întrerupe sau diminuează conducția printr-o porțiune a arcului reflex are drept rezultat hipoactivitatea acestui reflex în raport cu gravitatea noxei. Leziunea se poate afla în calea aferentă, ca la tabesul dorsal, unde procesul patologic începe în ganglionii rădăcinii posterioare; sau leziunile pot afecta segmentul eferent. Întreruperea acestei porțiuni poate proveni de la o boală a substanței cenușii care provoacă leziunea neuronilor motori, așa cum este cazul la poliomielita anterioară. Bolile trunchiurilor nervoase afectează în mod obișnuit atît segmentul aferent, cît și pe cel eferent al arcului reflex; exemple sînt: diferite polinevrite și hernii ale discurilor intervertebrale care comprimă atît rădăcinile posterioare, cît și pe cele anterioare în traiectul lor prin canalul vertebral. În sfîrșit, perturbări ca de exemplu miastenia gravă, care afectează transmisia neuro-musculară, pot să aibă ca efect diminuarea sau lipsa reflexelor.

Totuși reflexele diminuate nu indică totdeauna o întrerupere a arcului segmental. S-a menționat că excitabilitatea neuronului motor este condiționată de căile care coboară în măduva spinării de la nivele superioare măduvii cefalice și suprasegmental, precum și de influxurile segmentale. Chiar dacă arcurile segmentale sînt intacte, după ce aceste căi descendente sînt întrerupte prin secțiunea transversă a măduvei spinării, răspunsurile reflexe sînt grav diminuate (șoc spinal), în regiunile inervate de către segmentele spinale decentralizate. Cu trecerea timpului, unele reflexe revin (îndeosebi tipurile reflexe de flexiune ale extremităților care pot deveni, astfel, incomod hiperactive) dar și reflexul static de întindere rămîne adesea în mod permanent diminuat. În mod similar, leziunile cerebeloase au drept consecință reflexe de întindere hipoactive din pricina distrugerii neuronilor care asigură căile descendente facilitatoare față de neuronii motori.

Hiperreflexia. Hiperactivitatea reflexelor profunde provine uneori de la leziunile inflamatoare care afectează arcul segmental, de exemplu în timpul fazelor precoce ale herniei de disc intervertebral sau ale polinevritei. Totuși reflexele profunde persistent hiperactive indică aproape întotdeauna distrugerea căilor descendente inhibitorii față de mecanismul segmental al reflexului de întindere, așa cum este cazul în hemiplegia spastică, consecutivă infarctului (din hemoragie etc.), din capsula internă. În acest caz, hiperreflexia miotatică este indicată printr-o creștere a vioiciunii și amplitudinii reflexelor profunde precum și printr-o rezistență mărită față de flexiunea pasivă la nivelul articulațiilor (stare spastică). În plus, distribuția periferică a descărcării reflexului de întindere este adeseori crescută, din cauza producerii „descărcării încrucișate".

S-a scos mai înainte în evidență faptul că, în mod normal descărcarea reflexă de întindere revine în mod exclusiv mușchiului întins. Atunci cînd excitabilitatea neuronului motor se mărește, descărcarea aferentă de impulsuri poate să stimuleze neuroni motori care, în mod normal, sînt numai facilitați (excitare încrucișată). În starea spastică, stimularea încrucișată este exemplificată prin *reflexul Hoffmann*, în care ușoara percuție a falangei terminale a degetului mijlociu al mîinii are ca rezultat o flexiune bruscă a celorlalte degete precum și adducția și flexiunea degetului mare. Un astfel de cîmp larg al acțiunii reflexe, care

provine din întinderea de scurtă durată a mușchilor flexori ai unei articulații a degetului, este un indice de hiperactivitate miotatică.

Un alt semn important al hiperreflexiei, asociat adeseori cu o stare spastică este *clonusul*. Clonusul apare atunci cînd asincronismul descărcării neuronului motor într-un reflex de întindere este pierdut. Atunci, urmează o serie de contracții fazice repetate în mod regulat, suprapuse peste o contracție tonică. La bolnavul cu hiperreflexie, clonusul poate fi

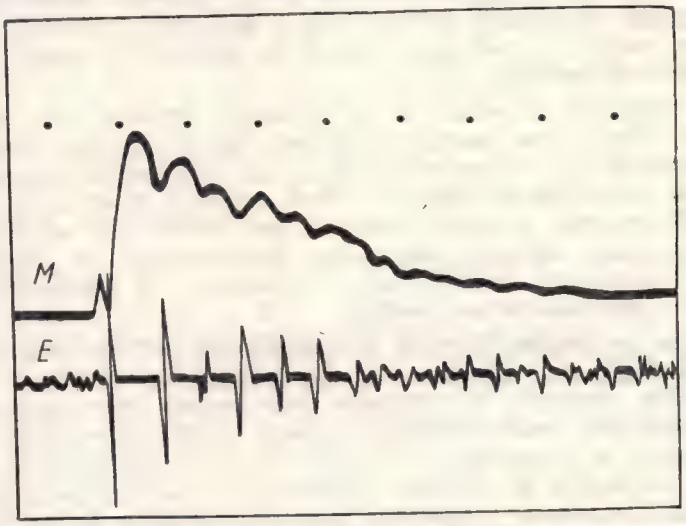


Fig. 117. — Clonus. Înregistrări electrice (*E*) și mecanice (*M*) la mușchiul cvadriceps. Aplicarea unei întinderi ușoare prealabile a mușchiului a provocat o descărcare tonică reflexă în mușchi, așa cum arată undele asincrone în *E*. O percuție aplicată tendonului, indicată de prima deviație ascuțită din *M* a provocat o puternică secusă tendinoasă urmată de o descărcare tipic clonică, vizibilă în *M* și *E*. Timpul sus, 100 milisec. (După Denny-Brown, *Proc. roy. Soc.*, 1929, *B104*: 252).

produs prin punerea mușchiului în stare de întindere moderată, dar susținută și prin percuția ulterioară a tendonului. Răspunsul care rezultă este desigur o secusă reflexă, dar ea este urmată de o succesiune de secuse care continuă timp îndelungat dacă se menține întinderea constantă. Figura 117 prezintă un traseu miografic al unui răspuns clonic la o pisică decerebrată; electromiograma însoțitoare arată că fiecare undă mică de contracție este precedată de un potențial de acțiune muscular, ceea ce arată că neuronii motori se descarcă în declanșări periodice sincrone. Cea mai simplă explicație a clonusului se bazează pe dispoziția „în serie" a receptorului de întindere. Percuția tendonului provoacă o declanșare sincronă de impulsuri aferente care stimulează uniform neuronii motori, provocînd o secusă reflexă. Această contracție eliberează fusurile de tensiunea impusă de întinderea susținută, astfel că ele încetează să se descarce iar transmiterea aferentă la neuronii motori încetează și ea. Dar ca o consecință a acestui lucru mușchiul se relaxează iar fusurile sînt astfel din nou puse într-o stare de tensiune, care

provoacă o descărcare aferentă de impulsuri care stimulează din nou neuronii motori, astfel că succesiunea se repetă. Chiar şi la o persoană sănătoasă se poate observa uneori o uşoară tendinţă la oscilaţie în timpul unei contracţii reflexe. Dacă muşchiul se află într-o stare de tensiune pasivă înainte de percuţia tendonului, electromiograma prezintă o descărcare asincronă care arată că unităţile motorii se descarcă în mod reflex ca răspuns la întinderea musculară susţinută. Cînd se percută tendonul, electromiograma prezintă o descărcare largă sincronă ce precede foarte puţin contracţia musculară, dar în timpul dezvoltării tensiunii contractile descărcarea asincronă este într-o stare de aşteptare — adică „perioada inactivă" descrisă anterior.

Cînd muşchiul se relaxează iar fusurile sînt din nou în tensiune, se reîncepe descărcarea unităţilor motorii, iar relaxarea muşchiului întîrzie. Într-adevăr, o a doua contracţie mică, suplimentul miotatic, poate să apară în înregistrarea tensiunii. Cînd neuronii motori sînt hiperexcitabili, ca de exemplu în starea spastică, apar o serie de suplimente miotatice ce formează clonusul care poate persista timp de cîteva minute. Clonusul susţinut este întotdeauna o manifestare de hiperreflexie ce indică leziuni în sistemul nervos central.

Reflexele patologice. Acestea sînt răspunsuri reflexe care nu apar la persoane normale. Un exemplu: într-un anumit sens, reflexul Hoffmann este un reflex patologic. Un exemplu mai potrivit este *semnul* sau *reflexul Babinski.* La adultul normal, excitarea tălpii piciorului provoacă flexiunea plantară a degetelor. În anumite boli ale sistemului nervos central, totuşi, răspunsul la excitarea plantară (în special de-a lungul suprafeţii laterale a piciorului şi la baza degetului cel mare de la picior) este dorsoflexiunea degetului mare de la picior, acompaniată adesea de mioclonia celorlalte degete. Reflexul Babinski este o parte din tipul de reflex în flexiune generalizat şi este însoţit de contracţia flexorilor la nivelul altor articulaţii ale membrului; deviaţia semnificativă în cazul reflexului Babinski o constituie aspectul său aberant. La adulţi, prezenţa reflexului Babinski este totdeauna un semn patologic, însă el este normal la nounăscuţi, mai ales cînd dorm. Se consideră că reflexul Babinski indică în mod obişnuit întreruperea căii piramidale (vezi capitolul al 11-lea).

Deducţii trase din examinarea reflexelor. În rezumat, se poate arăta că examenul reflexelor oferă mai multe feluri de informaţii medicului obişnuit să raţioneze. 1) Aberaţia unilaterală a reflexului asigură o bază pentru identificarea părţii afectate de procesul morbid. 2) Distribuţia aberaţiilor reflexelor de-a lungul axului longitudinal al corpului dezvăluie adesea *nivelul segmental al leziunii.* 3) Odată ce se stabileşte defectul segmental, se pot îndrepta eforturile spre identificarea *componentei deficitare* a arcului. Pierderea reflexului însoţită de pierderea sensibilităţii, însă fără o slăbiciune motorie voluntară, implică leziunea segmentului aferent. Pierderea reflexului fără deficienţă senzorială, însă cu slăbiciune musculară, atrofie, fibrilaţie sau fasciculaţie, sugerează leziunea segmentului eferent. 4) Examenul reflexelor segmentare scoate adesea la iveală perturbări ale *structurilor mai îndepărtate,* care influenţează arcurile segmentale. Astfel, îmbolnăvirea căilor descendente, inhibitorii faţă de mecanismul reflex segmentar, este semnalată medicului prin existenţa hiperreflexiei, întocmai ca în stările spastice.

BIBLIOGRAFIE

1. ADRIAN E. D. şi ZOTTERMANN Y. — *J. Physiol.*, 1926, *61*:151.
2. BARKER D. — *Quart. J. micr. Sci.*, 1948, *89*:143.
3. BRADLEY K. şi ECCLES J. C. — *J. Physiol.*, 1953, *122*:462.
4. CREED R. S., DENNY-BROWN D., ECCLES J. C., LIDDELL E. G. T. şi SHERRINGTON C. S. — *Reflex activity of the spinal cord*, London, Oxford University Press, 1932, VI, 183 p.
5. DENNY-BROWN D. — *Proc. roy. Soc.*, 1928, *B103*:321.
6. FULTON J. F. şi PI SUNER J. — *Amer. J. Physiol.*, 1928, *83*:554.
7. GRANIT R. — *J. Neurophysiol.*, 1950, *13*:351.
8. HOFFMANN P. — *Arch. Anat. Physiol.*, (Lpz.), Anat. Abt. 1910, p. 223.
9. HOFFMAN P. — *Dtsch. Z. Nervenheilk.*, 1951, *166* : 60.
10. HUNT C. C. — *J. Physiol.*, 1951, *115*:456.
11. HUNT C. C. — *J. Physiol.*, 1952, *117*:359.
12. HUNT C. C. — *J. gen. Physiol.*, 1954, *38*:117.
13. HUNT C. C. şi KUFFLER S. W. — *J. Physiol.*, 1951, *113* : 298.
14. HUNT C. C. şi PAINTAL A. S. — *J. Physiol.*, 1958, *143*:195.
15. KUFFLER S. W. şi HUNT C. C. — *Res. Publ. Ass. nerv. ment. Dis.*, 1952, *30*:24.
16. KUFFLER S. W., HUNT C. C. şi QUILLIAM J. P. — *J. Neurophysiol.*, 1951, *14*:29.
17. LAPORTE Y. şi LLOYD D. P. C. — *Amer. J. Physiol.*, 1952, *169*:609.
18. LEKSELL L. — *Acta physiol. scand.*, 1954, *10* (Suppl. 31) : 1.
19. LIDDEL E. G. T. şi SHERRINGTON C. S. — *Proc. roy. Soc.*, 1924, *B96*:212.
20. LIDDELL E. G. T. şi SHERINGTON C. S. — *Proc. roy. Soc.*, 1925, *B97*:267.
21. LLOYD D. P. C. — *J. Neurophysiol.*, 1943, *6*:317.
22. MAGLADERY J. W., PARK A. M., PORTER W. E. şi TEASDALL R. D. — *Res. Publ. Ass. nerv. ment. Dis.*, 1952, *30*:118.
23. MATTHES K. şi RUCH T. C. — *Quart. J. exper. Physiol.*, 1932, *22* : 221.
24. MATTHEWS B. H. C. — *J. Physiol.*, 1933, *78*:1.
25. McCOUCH G. P., DEERING I. D. şi STEWART W. B. — *J. Neurophysiol.*, 1950, *13*:343.
26. RENSHAW B. — *J. Neurophysiol.*, 1941, *4*:167.
27. RENSHAW B. — *J. Neurophysiol.*, 1946, *9*:191.
28. SHERRINGTON C. S. — *Proc. roy. Soc.*, 1893, *52*:556.
29. SHERRINGTON C. S. — *J. Physiol.*, 1898, *22*:319.
30. SHERRINGTON C. S. — *Quart. J. exp. Physiol.*, 1909, *2*:109.
31. SHERRINGTON C. S. — *J. Physiol.*, 1910, *40*:28.
32. SHERRINGTON C. S. — *Brain*, 1915, *38*:191.
33. SHERRINGTON C. S. — *Nature (Lond.)*, 1924, *113*:732, 892, 929.
34. WOODBURY, J. W. şi PATTON H. D. — *Cold. Spr. Harb. Symp. quant. Biol.*, 1952, *17*:185.
35. ZOTTERMANN Y. — *J. Physiol.*, 1939, *95*:1.

Capitolul al 7-lea

Secţiunea transversă a măduvei spinării la om Natura controlului superior

Theodore C. Ruch

Consecinţele secţiunii transverse a măduvei spinării

Şocul spinal
Areflexia şi hiporeflexia
Restabilirea reflexelor şi hiperreflexia
Reflexul de flexiune şi semnul Babinski
Reflexul de masă
Reflexele de extensiune
Reflexele autonome
Nivelul secţiunii transverse
Secţiunea incompletă a măduvei spinării

Natura controlului superior

Recuperarea funcţională
Natura şocului spinal şi mecanismele de restabilire

Principiile acţiunii reflexe, conturate în capitolele anterioare, se aplică clinic în cadrul afecţiunilor distructive şi al leziunilor mecanice ale măduvei spinării. Asemenea leziuni sînt deosebit de frecvente în timpul războiului. În cursul primului război mondial, secţiunea transversă a măduvei spinării era echivalentă cu o moarte rapidă; în timpul celui de-al doilea război mondial însă prognosticul bolnavilor cu paraplegie spinală s-a modificat radical. Prin aplicarea principiilor fiziologice, o mare parte din aceşti oameni au fost readaptaţi şi sînt astăzi cetăţeni pe deplin utili.

În cazul secţionării măduvei spinării, toţi muşchii inervaţi de segmentele sublezionale paralizează (paraplegie), iar pielea şi alte ţesuturi devin insensibile. Mişcarea voluntară şi sensibilitatea sînt abolite şi nu se mai restabilesc nici o dată. Reflexele, deşi iniţial abolite, se restabilesc într-o oarecare măsură, iar unele devin supraactive. Acest capitol va trata

problema controlului superior al acțiunii reflexe; modificările senzoriale consecutive secțiunii complete și parțiale a măduvei spinării, vor fi discutate în capitolul al 14-lea.

Consecințele secțiunii transverse a măduvei spinării

Șocul spinal. Dispariția reflexelor a fost numită de către Marschall Hall [10], acum aproximativ 100 de ani, „șoc spinal", iar termenul, cu toate că este impropriu, se mai utilizează și astăzi. Șocul spinal nu are legătură cu șocul chirurgical sau cu comoția spinală, care rezultă din șocul fizic aplicat pe măduva spinării. După cum a demonstrat Sherrington [23], șocul spinal se produce și atunci cînd măduva spinării este secționată funcțional pe cale netraumatică, de exemplu prin refrigerare sau prin injectare de procaină. Dacă reflexele segmentelor de sub secțiune s-au restabilit, o altă secțiune, efectuată imediat dedesubtul celei dintîi, nu mai provoacă un șoc. Pe scurt, *faptul* în sine al secțiunii măduvei spinării, nu *actul* de secționare transversală este acela care provoacă șocul spinal. Termenii alternativi folosiți sînt: *areflexie postsecțională* sau *hiporeflexie*. Starea de excitabilitate reflexă crescută care poate surveni este denumită *hiperreflexie postsecțională*. Un fenomen consecutiv unei leziuni cerebrale în comparație cu șocul spinal este *diaschiza* (von Monakow).

Areflexia și hiporeflexia. Semnul cel mai evident al șocului spinal la om și la alte primate îl constituie suprimarea tuturor reflexelor, atît scheletale, cît și viscerale, sub nivelul secțiunii. Această suprimare este de regulă completă în timpul primelor două săptămîni după leziune. Înaintea primului război mondial se credea că reflexele ar fi abolite pentru totdeauna, această părere provenind din faptul că infecțiile intercurente ale vezicii urinare sau ale altor organe diminuau excitabilitatea măduvei spinării. Ulterior, Head și Riddoch [11] au dovedit că unii bolnavi paraplegici pot fi menținuți un timp indefinit printr-o îngrijire minuțioasă și că la asemenea bolnavi reflexele spinale încep să se restabilească după două sau trei săptămîni. După al doilea război mondial, Freeman [4] și alții [15] au constatat că reflexele pot reapărea în decurs de 2—3 săptămîni după accident.

Restabilirea reflexelor și hiperreflexia. *Reflexul de flexiune și semnul Babinski.* Contrar celor constatate în cadrul studiilor anterioare, mișcările de retracție ca răspuns la excitația plantară (mai degrabă decît reflexul rotulian) constituie primele reflexe care reapar după perioada de areflexie; reflexul anal și cel genital se restabilesc de asemenea precoce. Cînd reflexul de retracție devine mai viu, degetele piciorului (în special degetul mare) tind să intre în extensiune în timpul răspunsului — semnul Babinski [7]. În cursul celei de a 3-a și a 4-a săptămîni după producerea leziunii, răspunsul de retragere devine mai viguros, iar zona în care el poate fi provocat cuprinde fața internă a piciorului, genunchiul și șoldul. Răspunsul de retragere este provocat în special prin contracția puternică a mușchilor poplitei.

Reflexul de masă. La cîteva luni după secțiunea spinală transversă, reflexele de retracție tind să devină exagerate și se propagă la sistemul visceral autonom. Astfel, dacă suprafața plantară a piciorului este zgîriată puternic, ambele extremități se pot retrage cu forță, bolnavul poate trans-

pira profuz, iar vezica şi rectul se pot contracta. Această activare reflexă extinsă a musculaturii celor care au suferit o secţiune spinală este denumită „reflex de masă". Reflexele de masă pot fi provocate neintenţionat, iar uneori, ele se dezvoltă spontan, fără o excitaţie vizibilă. Contracţiile reflexe de flexiune, cu sau fără elemente autonome însoţitoare, sînt foarte supărătoare pentru bolnav, deoarece ele îi tulbură somnul şi odihna.

Reflexele de extensiune. În timpul primelor săptămîni după secţiunea spinală transversă, extremităţile inferioare sînt flasce: ele sînt moi şi nu opun rezistenţă la mobilizare. Chiar şi după restabilirea reflexelor de retragere, membrele sînt de obicei în continuare flasce, exceptînd cazurile în care apar spasme de flexiune. La cîteva luni după secţiunea spinală transversă, dacă nu se produc complicaţii, apare de obicei un uşor grad de postură în extensiune, dar extremităţile devin rareori puternic spastice, ca în hemiplegie. Spasticitatea puternică de extensiune, care survine curînd după secţiune, denotă în general că măduva spinării nu este complet întreruptă şi că se poate prevedea un anumit grad de restabilire funcţională. Totuşi, unii bolnavi cu secţiuni spinale transversale verificate chirurgical pot ajunge într-o fază în care reflexele tendinoase sînt hiperactive, judecînd după pragul scăzut şi după clonus. Au fost comunicate reflexe de întindere şi reacţii de sprijin pozitive, suficient menţinute pentru a permite susţinerea momentană a corpului. Extremităţile inferioare prezintă reflexe de extensiune, atît homolaterale, cît şi încrucişate, însă la cei care au suferit o secţiune spinală transversă se constată rareori o rezistenţă mare a extensorilor faţă de întinderea pasivă [14].

Reflexele autonome (vegetative). Este surprinzător faptul că, în şocul spinal, reflexele autonome sînt suprimate în măsură şi mai completă decît reacţiile somatice. În decursul primelor 1—2 luni pielea este complet uscată, transpiraţia fiind total abolită. Ea poate fi caldă şi roză, datorită separării elementelor autonome care o inervează de impulsurile vasoconstrictoare descendente. La maimuţe, transpiraţia nu apare de obicei pînă în luna a treia. În fazele mai tardive, transpiraţia poate fi atît de excesivă, încît rufăria de corp şi de pat a bolnavului este în permanenţă umedă [4, 8].

Dintre reflexele vegetative, cele mai importante pentru bolnavi sînt acelea ale vezicii urinare; ele sînt descrise în amănunt în capitolul al 47-lea.

Nivelul secţiunii transverse. Manifestările leziunilor spinale variază într-o anumită măsură în funcţie de nivelul secţiunii. În general, secţiunile transverse cervicale sînt însoţite de un şoc spinal mai mic la nivelul extremităţilor inferioare decît se constată în cazul secţiunii transverse joase, toracice sau lombare. Reflexele tind să apară mai curînd după secţiunile cervicale, iar la nivelul extremităţilor inferioare se produce în mod normal o uşoară stare spastică.

Secţiunile cervicale transverse, care rezultă din dislocarea vertebrelor, variază ca gravitate în funcţie de nivelul cervical real la care s-a produs secţionarea. Secţiunile transverse de deasupra celui de al patrulea segment cervical sînt urmate de o paralizare rapidă a mişcărilor respiratorii şi din această cauză consecinţa obişnuită o constituie moartea subită, afară de cazurile în care se instituie imediat respiraţia artificială. Dislocări ale vertebrelor cervicale C_3 şi C_4 se petrec, de regulă pe terenul de fotbal. În cazul secţiunii măduvei spinării la nivelul C_4, respiraţia diafragmatică este neafectată (aşa cum a arătat încă Galen), însă se produce o tetraplegie, în care toate cele patru extremităţi sînt paralizate şi trec în starea

de șoc spinal. Secțiunile la nivelul C_5, C_6 și C_7 dau loc la paralizia aproape completă a tuturor celor patru extremități, nivelul real fiind stabilit pe baza determinării nivelului de insensibilitate și a analizei grupurilor musculare paralizate. Secțiunile la nivelul C_8 sau D_1 și D_2 au un efect mai redus asupra extremităților superioare, însă datorită prezenței simpaticului la aceste niveluri, se produce sindromul Horner. Semnele care caracterizează acest sindrom sînt contracția pupilară, enoftalmia, congestia pielii și absența transpirației la față și gît. Leziunile unilaterale ale măduvei spinării la acest nivel, pot fi deseori recunoscute prin prezența unor simptome oculare unilaterale. Începînd de la D_2 pînă la L_1, tipul dermatomal al efectelor leziunii poate fi ușor urmărit.

Secțiunea incompletă a măduvei spinării. În viața civilă, secțiunile transverse complete ale măduvei spinării sînt, din fericire, rare. Mult mai frecvente sînt leziunile parțiale și este important să putem face deosebirea dintre o secțiune incompletă și o secțiune totală. În sensul larg al cuvîntului, secțiunile incomplete se caracterizează printr-o restabilire precoce a reflexelor de extensie și sînt eventual însoțite de o stare spastică și de o hiperactivitate reflexă accentuată. Un bolnav cu o dislocare cervicală, complet paralizat sub nivelul dislocării, dar la care există totuși reflexe de extensie, prezintă o măduvă spinală incomplet secționată, iar recuperarea funcțională este posibilă dacă dislocarea poate fi redusă. Deseori un bolnav prezintă imediat după leziune o stare flască și areflexie, dar ulterior se dezvoltă o stare spastică și reflexe active.

O secțiune transversă a măduvei spinării reprezintă suprimarea subită a multiplelor influențe excitatoare și inhibitoare care se exercită asupra arcurilor reflexe spinale. O secțiune parțială a măduvei spinării întrerupe unele căi descendente, însă nu pe toate. Deoarece aceste căi își au originea la diferite niveluri ale axului neural, secțiunea la niveluri mai înalte va întrerupe unele din căi, lăsînd pe altele indemne. Pentru a ne forma o ideie completă despre natura controlului superior și despre sindroamele clinice care rezultă din leziunile distructive ale sistemului nervos, este necesar să considerăm această problemă la fiecare nivel de secțiune.

Natura controlului superior

Secțiunea măduvei spinării întrerupe brusc toate căile descendente care reglează reflexele spinale prin facilitare și inhibiție. Consecințele sînt în mod necesar complexe. Natura controlului superior constituie obiectul cîtorva din capitolele următoare, însă ea nu poate fi înțeleasă pe deplin pînă ce nu se studiază secțiunile la niveluri mai înalte, care întrerup numai cîteva căi descendente.

Putem considera că reflexele de întindere, de exemplu, dispar la animalele superioare, deoarece în cursul evoluției ele au fost supuse unei lungi circuitări în creier. Maglavery [18] a demonstrat că aceste reflexe ale animalelor superioare sînt realizate prin arcuri reflexe spinale monosinaptice. Se admite în general că șocul spinal este un rezultat al întreruperii bruște a controlului normal exercitat asupra centrilor spinali de structurile prozencefalului. În cursul evoluției, prozencefalul a început să predomine din ce în ce mai mult asupra mezencefalului inferior și a

centrilor spinali, predominența fiind cea mai completă la om și la alte primate superioare. Acest proces evolutiv este denumit în general „encefalizare". Gradul șocului spinal oglindește gradul în care un anumit reflex spinal depinde de creier în ce privește facilitarea fluxului aferent al segmentului respectiv. În general, dependența se accentuiază pe măsură ce urcăm pe scara primatelor, dar există și excepții. De exemplu, reflexele piciorului posterior cu funcție de semiprehensiune al cimpanzeului pot fi perturbate mai profund decît cele ale piciorului uman după efectuarea secțiunii spinale.

Diminuarea reflexelor se produce deoarece — după cum vom arăta de mai multe ori în capitolele următoare — căile descendente converg și se însumează cu fluxul aferent al segmentului respectiv. Probabil că aceste căi descendente se descarcă permanent, excitînd subliminar neuronii motori și menținînd pe mulți dintre aceștia în apropierea punctului de descărcare [16]. Ca urmare, un impuls aferent local, în a cărui zonă de descărcare există puțini neuroni motori, este capabil să descarce mulți neuroni care se află în zona sa subliminară. Dacă fluxul impulsurilor descendente se sfîrșește, reflexul se reduce la descărcarea sa originală. Această reducere explică în mare măsură areflexia și hiporeflexia consecutive secțiunii măduvei spinării.

Fulton [5] a subliniat faptul că un alt mecanism poate fi eficient. Pe lîngă sau în locul suprimării facilitării din celulele cornului anterior, suprimarea impulsurilor descendente poate elimina influența inhibitoare care acționează asupra interneuronilor unui arc reflex antagonist, care în mod necesar trebuie să fie un arc multisinaptic. Un impuls aferent în acest arc, de exemplu pentru un reflex de flexiune, va străbate interneuronii neinhibați cu o reducere mai mică și va inhiba neuronii motori ai reflexului antagonist de extensiune. În modul acesta, reflexul de flexiune va fi, și de fapt este, mărit, pe cînd reflexul de extensiune este inhibat. În flexiunea pasivă a unei articulații, efectuată pentru a testa un reflex extensor de întindere, simpla manipulare poate împiedica pe cineva să simtă reflexul de extensiune slab, dar în curs de restabilire.

Ballif și colab. [1] au demonstrat miografic că reflexul rotulian al unui animal la care s-a practicat o secțiune a măduvei spinării este inhibat timp de cîteva secunde printr-un singur stimul omolateral, în timp ce reflexul rotulian al unui animal decerebrat este inhibat numai timp de o zecime de secundă. Este evident că deosebirea dintre inhibiție și diminuarea facilitării ca mecanisme ale șocului spinal este foarte greu de stabilit ; probabil că ambele își aduc contribuția. Una din trăsăturile complexe ale sistemului nervos constă în aceea că centrii superiori pot controla un reflex spinal prin exercitarea influenței lor asupra neuronilor motori și/sau asupra neuronilor intercalari ai arcului reflex.

Recuperarea funcțională. Cînd reflexele de dedesubtul nivelului secțiunii devin mai puternice și se produc mai ușor, se spune că are loc „recuperarea funcțională" *. Cel mai simplu exemplu de recuperare funcțională îl constituie ceea ce se petrece cu reflexul de flexiune, cînd mă-

* Recuperarea funcțională a fost pentru prima oară arătată de Marshall Hall [9], în 1883, care a descris pentru prima oară și șocul spinal.

duva spinării a unei pisici decerebrate este secționată în regiunea mediotoracică [21]. Așa cum se va arăta mai amănunțit în capitolul al 8-lea, o pisică decerebrată reprezintă un sistem redus, în care singurele căi descendente care-și mai exercită influența asupra arcurilor reflexe sînt căile vestibulospinale și reticulospinale care pornesc din bulb. Ceea ce se întîmplă în secțiunea transversă — pe cale chirurgicală, prin refrigerație sau prin injectare de procaină — reprezintă o *descreștere* promptă și accentuată a excitabilității de întindere și a altor reflexe de extensiune și o *creștere* a excitabilității reflexului de flexiune. Cu alte cuvinte, cele două categorii de reflexe sînt influențate în mod opus și, conform celei mai simple concluzii, căile descendente inervează în mod reciproc două categorii de neuroni motori. Inervația reciprocă de către căile descendente este la fel de avantajoasă ca și inervația reciprocă prin elemente locale aferente.

O altă dovadă a efectelor reciproce ale secțiunii transverse a măduvei spinării o constituie modificările reflexe ale membrelor anterioare, conse-

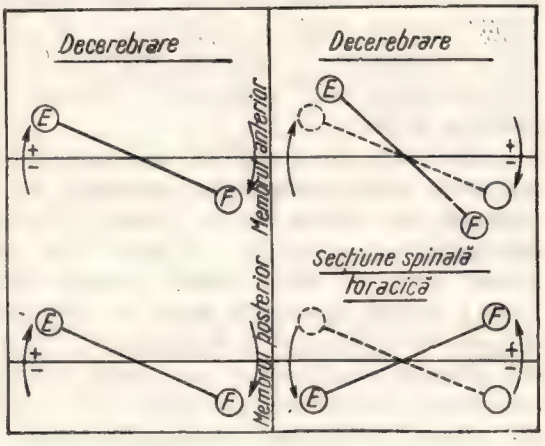


Fig. 118. — Diagramă schematică a efectului reciproc al secțiunii transversale toracice a măduvei spinării asupra activității reflexe a membrelor anterioare și posterioare ale unui animal decerebrat. E și *F* sînt neuronii motori extensori și flexori. *Ordonatele* reprezintă excitabilitatea reflexă și nu indică decît descreșterea și creșterea, iar nu gradul absolut al modificării excitabilității reflexe. (Din Ruch și Watts, *Amer. J. Physiol.*, 1934, *110*: 362).

cutiv secțiunii transverse mediotoracice la o pisică decerebrată. Aceste modificări, denumite fenomenul Schiff-Sherrington, constau, așa cum se arată în fig. 118, într-o creștere deosebit de accentuată a reflexului de întindere și o descreștere a intensității reflexului de flexiune față de stimuli egali. Prima modificare poate fi observată clar fără înregistrare instrumentală, sub forma unei rigidități crescute a membrelor anterioare. (Modificările sînt opuse în mușchii omologi ai membrelor anterioare și posterioare și, deoarece aceasta trebuie să aibe o semnificație, modificările reciproce dintre mușchii flexori și extensori constituie punctul important).

Diminuarea reflexelor în aceste experiențe ilustrează *șocul spinal* care rezultă din reducerea facilitării; creșterea reflexelor ilustrează *recuperarea funcțională* care rezultă din reducerea inhibiției. Aceste două fenomene se produc întotdeauna împreună și constituie manifestări ale corelației dintre căile descendente și neuronii motori spinali extensori și flexori. Alte căi descendente decît cea vestibulospinală acționează în același mod

reciproc, însă variază ca sens, astfel încît o secţiune transversă a măduvei spinării care întrerupe mai multe căi descendente în acelaşi timp poate avea efecte complexe. Totuşi, efectele leziunilor de secţiune şi ale anumitor leziuni cerebrale mari, pot fi cel mai bine interpretate în termenii unui fel de sistem algebric al sistemului nervos, în care sînt sumate cantităţi pozitive şi negative (pentru exemple, vezi capitolul al 47-lea).

Natura şocului spinal şi mecanismele de restabilire. Problema care se ridică este următoarea: reprezintă oare şocul spinal ceva mai mult decît o simplă reducere a facilitării şi inhibiţiei? Reducerea influenţelor descendente explică în mod adecvat descreşterea sau declanşarea reflexelor spinale. Se produce însă o restabilire considerabilă în urma dispariţiei reflexelor şi acest fapt necesită o analiză. Din ce cauză are loc restabilirea, aceasta constituie o enigmă, însă experienţa următoare ne arată calea spre rezolvare.

Efectele întreruperii bruşte a tuturor căilor descendente sînt mult mai profunde decît cele ale unei întreruperi treptate. McChouch şi Fulton [7, 20] au extirpat cortexul motor al unei emisfere cerebrale şi au observat o diminuare a reflexelor la nivelul membrelor controlaterale (calea corticospinală este încrucişată). După restabilirea reflexelor s-a secţionat măduva spinării.

Reflexele din membrul controlateral faţă de leziunea cerebrală nu au prezentat decît o diminuare moderată, în timp ce în extremitatea anterior normală s-a produs un şoc spinal. Eliminarea în două faze a influenţelor descendente a exercitat un efect mai redus decît eliminarea lor într-o singură fază. (O demonstrare întrucîtva similară se găseşte în capitolul al 11-lea). Aceste experienţe arată că leziunile cerebrale pot diminua reflexele spinale. Kempinsky [12] a demonstrat recent ceea ce von Monakow a dedus din observaţiile clinice şi a denumit diaschiză, şi anume faptul că leziunile cerebrale diminuează activitatea electrică într-o regiune îndepărtată, cu care zona lezată este legată prin neuroni. Asupra acestui „şoc cerebral" sau diaschiză se va reveni din nou în capitolul al 11-lea. Este semnificativ din punct de vedere teoretic că o diminuare a excitabilităţii neuronilor motori are loc şi după secţiunea rădăcinii posterioare şi că această perioadă de diminuare este urmată de o perioadă de excitabilitate crescută.

Una din teoriile asupra şocului spinal susţine că suprimarea bruscă a facilitării scade excitabilitatea neuronilor motori spinali şi a interneuronilor mai mult decît ar fi de aşteptat în urma simplei suprimări a influenţelor excitatoare. Recuperarea funcţională este parţial interpretată ca o revenire la normal din „starea S" sau „starea de şoc" a neuronilor. Starea S este ipotetică, însă poate fi argumentată prin analogie: în anumite situaţii, întreruperea axonilor poate provoca o dezorganizare vizibilă la microscop a corpurilor celulare în care se termină aceşti axoni (degenerescenţă transneuronală); despre degenerescenţa celulei musculare, ca o consecinţă a secţionării nervului său motor, s-a mai discutat. Dacă aceste modificări de o parte şi de alta a joncţiunilor pot ajunge pînă la faza de degenerescenţă vizibilă, nu este imposibil ca participarea fibrelor descendente care se termină în neuronii motori spinali să provoace în inte-

riorul acestora modificări invizibile la microscop, dar care se manifestă printr-o excitabilitate sinaptică micşorată.

Există motive plauzibile să admitem că arcurile spinale reflexe ating ulterior un nivel de excitabilitate care reprezintă mai mult decît o revenire la normal dintr-o stare S ipotetică. Această hiperactivitate oglindeşte în parte o declanşare funcţională cînd, aşa cum se întîmplă de regulă, atît căile de inhibiţie cît şi cele de excitaţie sînt întrerupte printr-o leziune. Declanşarea funcţională nu va fi aparentă atît timp cît factorul S nu a dispărut. Însă aceasta nu explică poate creşterea prelungită, de luni de zile, a excitabilităţii, în urma stării iniţiale de depresiune.

S-au adus dovezi concludente cu privire la faptul că neuronii motori denervaţi parţial prin secţiunea transversală a măduvei spinării [2] sau prin secţiunea rădăcinii posterioare [3], devin foarte sensibili la substanţele chimice (vezi legea denervaţiei, capitolul al 9-lea). Dacă substanţe chimice de acest fel sînt prezente în regiunea sinaptică, ele pot influenţa excitabilitatea neuronilor motori, indiferent dacă în transmisia la nivelul sinapselor centrale sînt interesate secreţii neuroumorale.

McCouch şi colab. [20] au descris un alt mecanism care ar putea explica creşterea progresivă a excitabilităţii arcurilor reflexe sub nivelul secţiunii transverse a măduvei spinării. Aceşti cercetători au adus argumente anatomice şi electrofiziologice în sensul că, în urma unei secţiuni spinale transverse, din fibrele rădăcinii posterioare locale ies noi colaterale şi creează legături sinaptice adiţionale cu motoneuroni şi interneuroni. Această creştere a legăturilor ar mări, pentru motivele amintite (capitolul al 5-lea), amploarea unui răspuns reflex la aceeaşi excitaţie periferică. O răspîndire analogă a teledendroanelor neuronilor senzoriali către pielea denervată este descrisă în capitolul al 14-lea.

La bolnavi cu tulburări neurologice, recuperarea „spontană" a unei funcţii poate prezenta dificultăţi ca la spasmele supărătoare de flexiune ale paraplegiei; sau poate fi singura speranţă de ameliorare a bolnavului, ca în cazul hemiplegiei. În ciuda acestui fapt, analiza mecanismelor de bază ale *şocului* şi *recuperării funcţiei* rămîne o problemă de viitor.

BIBLIOGRAFIE

1. BALLIF L., FULTON J. F. şi LIDDEL E. G. T. — *Proc. roy. Soc.*, 1925, *B98*:589, pl. 36—37.
2. CANNON W. B. şi HAIMOVICI H. — *Amer. J. Physiol.*, 1939, *126*:731.
3. DRAKE C. G. şi STAVRAKY G. W. — *J. Neurophysiol.*, 1948, *11*:229.
4. FREEMAN L. W. — *J. Amer. med. Ass.*, 1949, *140*:949, 1015—1022.
5. FULTON J. F. — *Muscular contraction and the reflex control of movement*, Baltimore, Williams & Wilkins, 1926, XV, 644 p.
6. FULTON J. F. şi KELLER A. D. — *The sign of Babinski: A study of the evolution of cortical dominance*, Springfield, Ill., Charles C. Thomas, 1932, XI, 165 p.
7. FULTON J. F. şi McCOUCH G. P. — *J. nerv. ment. Dis.*, 1937, *86*:125.
8. GUTTMAN L. şi WHITTERIDGE D. — *Brain*, 1947, *70*: 361.
9. HALL M. — *Phil. Trans.*, 1833, 635.
10. HALL M. — *Synopsis of the diastaltic nervous system; or the system of the spinal marrow; and ist reflex arcs*, London, J. Mallet, 1850, XII, 100, VII pp.
11. HEAD H. şi RIDDOCH G. — *Brain*, 1917, *40*:188.

12. KEMPINSKY W. H. — *Arch. Neurol. Psyhiat. (Chicago)*, 1958, *79*:376.
13. KUHN R. A. — *Brain*, 1950, *73*:1.
14. KUHN R. A. şi MACHT M. B. — *Johns. Hopk. Hosp. Bull.*, 1949, *84*:43.
15. KUHN W. G. Jr. — *J. Neurosurgery*, 1947, *4* : 40.
16. LIDDEL E. G. T. — *Brain*, 1934, *57* : 386.
17. LIU C. N. şi CHAMBERS W. W. — *Arch. Neurol. Psychiat. (Chicago)*, 1958, *79*:46.
18. MAGLADERY J. W., PARK A. M., PORTER W. E. şi TEASDALL R. D. — *Res. Publ. Ass. nerv. ment. Dis.*, 1952, *30*:118.
19. McCOUCH G. P. — *Amer. J. Physiol.*, 1924, *71*:137.
20. McCOUCH G. P., AUSTIN G. M., LIU C. N. şi LIU C. Y. — *J. Neurophysiol.*, 1958, *21*:205.
21. RUCH T. C. şi WATTS J. W. — *Amer. J. Physiol.*, 1934, *110*:362.
22. SAHS A. L. şi FULTON J. F. — *J. Neurophysiol.*, 1940, *3*:258.
23. SHERRINGTON C. S. — *The integrative action of the nervous system*, New Haven, Conn. Yale University Press, 1906, XVI, 411 p.
24. TEASDALL R. D. şi STAVRAKY G. W. — *J. Neurophysiol.*, 1953, *16*:367.

Capitolul al 8-lea

Controlul pontobulbar al posturii şi orientării în spaţiu

Theodore C. Ruch

Formaţiunea reticulară şi reflexul de întindere

Mecanismele alfa şi gamma ale controlului superior
Impulsul aferent către structurile reticulare şi nucleare
Rezumat

Reflexele posturale (reacţiile statice)

Animalul spinal
Animalul decerebrat la nivel inferior (preparat bulbospinal)
Reacţiile statice locale
Reacţiile statice segmentare
Reacţiile statice generale
Reflexele tonice cervicale
Reflexele tonice labirintice
Animalul decerebrat la nivel superior (preparate mezencefalic şi talamic)
Reflexele de redresare
Reflexele de redresare labirintice
Reflexele de redresare a corpului cu acţiune asupra corpului
Reflexele de redresare optice
Reflexele de prehensiune
Reacţiile posturale care depind de scoarţa cerebrală şi cerebeloasă
Reacţiile de aşezare
Reacţiile de sărire

Reflexele labirintice de accelerare

Poziţia şi structura labirintului
Funcţia canalelor semicirculare
Reflexele de accelerare
Accelerarea liniară
Accelerarea unghiulară şi nistagmusul
Mecanismul de stimulare a canalelor
Corelaţii clinice: reacţiile calorice
Utricula şi sacula

Deşi reflexele de întindere sînt prezente la animalul spinal cronic, inclusiv la omul spinal, ele sînt slab susţinute. De exemplu, reflexul rotulian poate fi viu, dar o întindere prelungită a muşchiului cvadriceps nu dă naştere la o contracţie reflexă persistentă. În schimb, cînd secţiunea trunchiului cerebral la nivelul mezencefalului lasă puntea şi bulbul indemne şi în conexiune cu măduva spinării prin căile lor descendente, atunci re-

zuită o stare de hiperactivitate a reflexelor de întindere, *rigiditatea prin decerebrare* (fig. 119 şi capitolul al 6-lea). Reflexul miotatic care constituie baza rigidităţii prin decerebrare, a fost discutat mai înainte. Rămîne să se lămurească problema controlului superior al acestor reflexe spinale. Problema prezintă un interes special, deoarece rigiditatea prin decerebrare la animale este asemănătoare spasticităţii care însoţeşte hemiplegia la om, o tulburare neurologică foarte curentă.

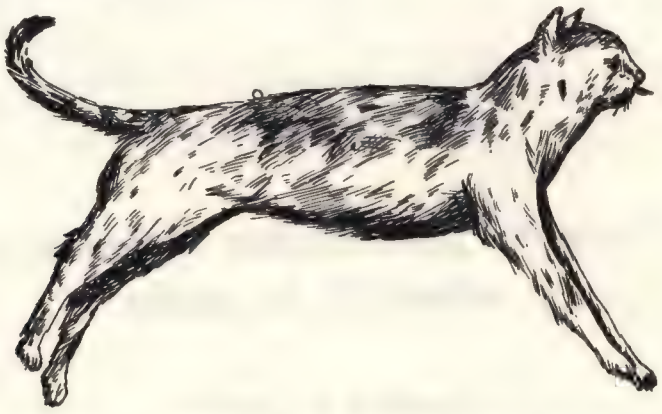


Fig. 119. — Pisică cu rigiditate prin decerebrare. A se observa postura de hiperextensie a cefei, arcuirea spatelui (opistotonus) şi extensiunea cozii. Sherrington a descris aspectul total ca fiind „o caricatură exagerată a ortostatismului reflex". (După Pollock şi Davis, *J. Comp. Neurol.*, 1930, *50*: 377).

Notă istorică. Primul care a dat o descriere clară a rigidităţii prin decerebrare a fost Sherrington, într-un articol publicat în 1898 [19]. El a observat că, la scurt timp după secţionarea trunchiului cerebral, apare o postură de extensiune exagerată, care înglobează toate cele patru extremităţi, precum şi ceafa şi coada. El a argumentat că, întrucît această stare persistă nedefinit, ea nu poate proveni din iritaţia pe care o comportă secţionarea, ci trebuie să fie considerată deci ca o „eliberare" a trunchiului cerebral inferior de sub controlul exercitat în mod normal de către centrii superiori ai prozencefalului. Analiza acestei stări, făcută de Sherrington, reprezintă unul din studiile clasice ale fiziologiei.

Examinînd rigiditatea prin decerebrare, Sherrington a cercetat mai întîi ce zone ale prozencefalului trebuie distruse pentru a provoca rigiditatea. El a considerat că excluderea căilor piramidale nu are nici un rol, deoarece hemisecţiunea la nivelul corpilor cvadrigemeni provoacă apariţia rigidităţii de partea *homolaterală*, în timp ce căile piramidale se încrucişează sub acest nivel. Sherrington a tras concluzia că rigiditatea prin decerebrare trebuie să rezulte din întreruperea proiecţiilor extrapiramidale ale unei anumite porţiuni a prozencefalului. După cum se va vedea în capitolele următoare, sînt interesate sisteme descendente care provin din scoarţa cerebrală, ganglionii bazali şi cerebel. Este suficient să notăm acum că impulsurile din aceste căi pătrund în interiorul structurilor trunchiului cerebral inferior (formaţiunea reticulară), care vor fi descrise în acest capitol.

A doua problemă este de a stabili care nuclei ai trunchiului cerebral mențin rigiditatea prin facilitarea arcurilor reflexe miotatice spinale. Nucleii vestibulari sînt desigur interesați (nu nucleii roșii, cum se presupunea în trecut)[16], iar formațiunea reticulară laterală este de asemenea implicată.

Formațiunea reticulară și reflexul de întindere[9]

Conform părerii lui Brodal[5], „formațiunea reticulară", cum este denumită de anatomiști, cuprinde acele zone ale trunchiului cerebral care sînt constituite din „aglomerări difuze de celule de diferite tipuri și dimensiuni, separate printr-o multitudine de fibre care se îndreaptă în toate direcțiile. Grupe circumscrise de celule, cum sînt nucleul roșu sau nucleul facial, formate din unități relativ strîns îngrămădite între ele, de dimensiuni și tip mai mult sau mai puțin uniform, nu sînt considerate ca făcînd parte din formațiunea reticulară, care constituie — ca să spunem așa — un fel de matrice în care sînt implantați nucleii „specifici" și căile cele mai evidente, de exemplu fasciculul longitudinal medial". Unii nuclei cu o structură reticulară au primit anumite denumiri și tind să fie excluși din cadrul noțiunii de formațiune reticulară în sensul în care o folosesc fiziologii. În sfîrșit, tendința anatomiei este de a divide formațiunile reticulare într-o serie de zone celulare net circumscrise, care pot fi desemnate ca nuclei.

Funcțiile formațiunii reticulare nu au putut fi lămurite timp de mulți ani. În 1946, Magoun și Rhines[15] au comunicat că excitația substanței reticulare situată anteromedial în porțiunea caudală a bulbului a inhibat reflexul rotulian, rigiditatea prin decerebrare și mișcările care rezultă din excitarea zonei motorii a scoarței cerebrale. În cazul unor stimuli de intensitate obișnuită, efectul inhibitor era bilateral, însă în cazul unor stimuli foarte slabi efectele inhibitoare primare erau homolaterale. Acești cercetători au descris de asemenea o zonă de facilitare, situată mai lateral în formațiunea reticulară și mult mai extinsă, prelungindu-se în sus în tegmentul mezencefalic, substanța cenușie centrală și subtalamus (fig. 120). Excitarea acestor zone a facilitat reflexul rotulian și a mărit răspunsurile la excitația zonei motorii.

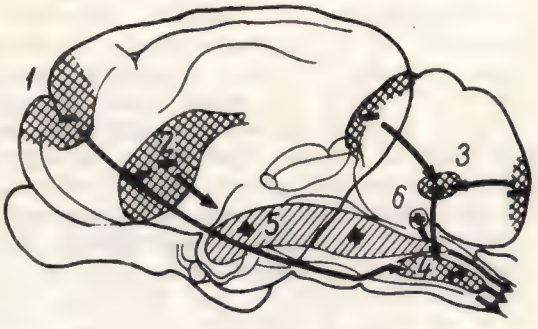


Fig. 120. — Schema creierului de pisică, reprezentînd sistemele de inhibiție și de facilitare interesate în spasticitate. Căile de inhibiție sînt: *1* — corticobulboreticulară; *2* — caudatospinală; *3* — cerebeloreticulară; *4* — *reticulospinală.* Căile de facilitare sînt: *5* — reticulospinală; *6* — vestibulospinală. (După Lindsley și colab., *J. Neurophysiol.*, 1949, *12*: 197).

La prima vedere, aceste zone reticulare și căile lor reticulospinale ofereau o explicație foarte simplă a rigidității prin decerebrare și a controlului superior al posturii, explicație asemănătoare aceleia a acțiunii pe

care o exercită frîna şi acceleratorul asupra unui vehicul. Zona reticulară de facilitare era considerată ca asigurînd facilitarea supraspinală care menţine rigiditatea. Zona reticulară inhibitoare era considerată ca fiind lipsită de impulsuri de la scoarţa cerebrală şi cerebeloasă şi deci lipsită de funcţie. Cercetarea în continuare a arătat însă că, aşa cum s-a presupus mai înainte, calea vestibulospinală facilitează de asemenea reflexele de întindere. În afară de aceasta, după cum am văzut în capitolul al 6-lea, efectul net al căilor descendente bulbospinale la animalul decerebrat este de facilitare faţă de reflexele de extensiune şi de inhibiţie faţă de reflexele de flexiune. Dacă zona reticulară laterală ar fi pur facilitantă, pierderea influenţei sale nu ar putea explica modificările activităţii reflexe consecutive secţiunii transverse a măduvei spinării la un animal decerebrat, deoarece în acest caz există în mod reciproc o descreştere a excitabilităţii reflexe de întindere şi o creştere a excitabilităţii reflexe de flexiune.

Experimentarea efectuată în continuare de către Sprague şi Chambers [20] a înlăturat această obiecţie prin faptul că aceşti autori au constatat că efectele pur inhibitoare şi pur excitatoare ale excitării reticulare, descrise de Magoun şi Rhines, constituie excepţia, nu regula. Inhibiţia generalizată nu este un fapt comun la pisicile decerebrate şi nu se produce nici o dată la pisicile indemne cu sensibilitatea păstrată excitate cu ajutorul electrozilor implantaţi. Efectul este mai degrabă reciproc: inhibiţie de extensiune — contracţie de flexiune şi invers, la un membru dat. Astfel, calea reticulospinală se supune legii lui Sherrington a inervaţiei reciproce *. Excitaţia liminară aplicată lîngă linia mediană (zona de inhibiţie a lui Magoun şi Rhines) tinde să inhibeze tonusul extensor şi să provoace contracţia de flexiune. Excitaţia laterală (zona de facilitare a lui Magoun şi Rhines) tinde să faciliteze rigiditatea prin decerebrare şi să inhibeze flexiunea. (Efectele reciproce asupra membrelor opuse constituie de asemenea o regulă.)

Gernandt şi Thulin [8] au înregistrat descărcări reflexe monosinaptice şi multisinaptice ale rădăcinii anterioare în timpul stimulării substanţei reticulare. Ei au constatat efecte reciproce definite, în special din partea zonei reticulare mediane. Deplasînd poziţia electrodului de stimulare numai cu 0,1 mm, răspunsul poate fi transformat în efectul invers, adică reciproc. Deseori un efect de inhibiţie sau de facilitare, care la început a fost puternic, scade chiar dacă stimularea continuă. Asemenea răspunsuri diminuate au fost urmate de un „rebound" postexcitator al semnului opus — tipic pentru stimularea unei structuri „mixte". Deoarece reflexele nociceptive de flexiune nu au fost amplu studiate în experienţele originale de către Magoun şi Rhines, este uşor să ne dăm seama că ideile despre o zonă pur facilitatoare şi pur inhibitoare în formaţia reticulară s-au conturat la ei pe baza considerării exclusive a reflexelor de extensie. În lumina cercetărilor următoare ale lui Sprague şi Chambers şi ale altora, ar fi indicat să ne referim la „zona reticulară bulbară de inhibiţie a extensiei" şi la „zona reticulară laterală de facilitare a extensiei".

---

* Dacă acest fapt ar putea fi dovedit în alt mod, ar fi util să considerăm că acest sistem ar putea avea funcţii neposturale, în care efectele nereciproce ar fi semnificative. Este posibil astfel ca sistemul reticular descendent să participe la deşteptarea animalului sau la instalarea somnului, conform aspectului ascendent al acestui sistem (capitolul al 21-lea).

Mecanismele alfa şi gamma ale controlului superior. Considerînd influenţa diverşilor centri cerebrali asupra reflexelor miotatice şi tonusului, trebuie să presupunem că există două căi de influenţare a acestor reflexe: 1) prin facilitarea sau inhibiţia neuronilor motori mari α, care inervează majoritatea fibrelor musculare; 2) prin facilitarea sau inhibiţia neuronilor motori mici γ, care provoacă contracţia fibrelor intrafuzale ale fusurilor musculare, crescînd prin aceasta intensitatea descărcării fusului care, la rîndul său, influenţează gradul de descărcare a neuronului motor α, ce asigură tonusul extensorilor. Sistemul reticular acţionează evident mai ales prin eferenţele γ. Deoarece descărcarea fusului are un caracter numai uşor inhibitor faţă de reflexul de flexiune, sistemul reticular va influenţa în special reflexele miotatice de extensie. Aceasta ne ajută să înţelegem de ce zonele reticulare laterale pot apărea ca fiind pur facilitatoare.

Granit şi Kaada [10] au fixat un muşchi extensor la un miograf sensibil şi au aşezat pe electrozii de înregistrare un filament secţionat al unei rădăcini posterioare conţinînd o fibră de grupul I dintr-un fus al acestui muşchi. Excitînd un punct în trunchiul cerebral, ei au putut constata: 1) dacă descărcarea fusului muscular era micşorată sau crescută; 2) dacă s-a produs vreo modificare a contracţiei musculare, care ar putea explica modificarea activităţii fusului prin relaxarea fusurilor musculare. Stimularea slabă a zonelor reticulare pontine şi mezencefalice („de facilitare") a mărit descărcarea fusului, fără să provoace o modificare a tensiunii musculare.

În experienţe asemănătoare a fost excitată regiunea bulbară la care Magoun şi Rhines au obţinut inhibiţia reflexului rotulian şi rigidităţii prin decerebrare. Gradul de descărcare a fusului a fost considerabil redus ca rezultat al inhibiţiei eferente γ. Un exemplu al unei astfel de experienţe este prezentat în fig. 121. Multe din formaţiunile cerebeloase şi cerebrale care influenţează postura îşi exercită acţiunea prin intermediul sistemului eferent γ şi probabil prin acela al zonelor reticulare. Alte impulsuri descendente pot acţiona asupra

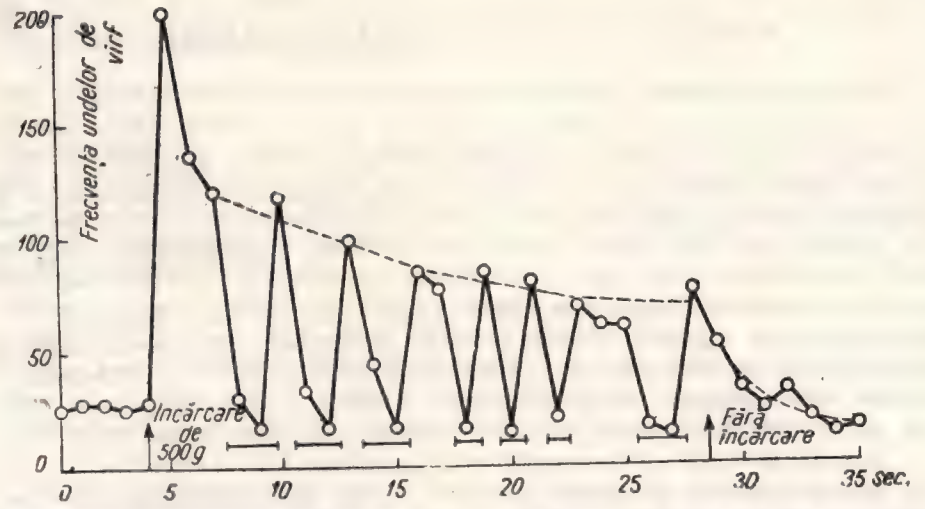


Fig. 121. — Frecventa de descărcare a unei singure fibre a unui fus muscular încărcat cu 500 g. Sistemul inhibitor reticular bulbar a fost excitat intermitent, aşa cum se arată prin liniile de sub curbă. A se observa descreşterea paralelă a gradului de descărcare a fusului. (După Granit şi Kaada, *Acta physiol. scand.*, 1953, 27: 130).

neuronilor motori α, de exemplu eliminarea porțiunii anterioare a cerebelului mărește rigiditatea prin decerebrare, însă cu paralizarea simultană a sistemului eferent γ [6]. Acest efect trebuie să fie exercitat direct asupra neuronilor motori α, probabil pe calea vestibulospinală.

Impulsul aferent la structurile reticulare și nucleare. Dacă, după cum am subliniat mai sus, trunchiul cerebral inferior dă naștere la axoni descendenți, atît inhibitori, cît și excitatori față de reflexele miotatice, pentru ce sînt reflexele miotatice hiperactive după decerebrare? Mai clar, pentru ce rămîne activă calea de facilitare, în timp ce calea inhibitoare nu mai acționează? Cauza constă în aceea că activitatea sistemului inhibitor al mușchilor extensori este în funcție de impulsurile care coboară din centrii superiori (scoarța cerebrală și cerebeloasă). Prin contrast, căile vestibulospinale care facilitează extensorii sînt activate de către labirint, iar sistemul reticular de facilitare a extensorilor primește impulsuri de la sistemele aferente ascendente, inclusiv pe cele care își au originea în mușchi. O secțiune transversală în mezencefal va elimina impulsul aferent la sistemul reticular de inhibiție, lăsînd astfel sistemul de facilitare fără opoziție, iar reflexele de extensie hiperactive.

Rezumat. Trunchiul cerebral reprezintă originea căilor descendente, vestibulare și reticulare, care facilitează reflexele miotatice ale mușchilor extensori (și inhibează reflexele nociceptive ale mușchilor flexori), astfel încît hipertonia (ortostatism exagerat) se produce în cazul în care efectelor acestui sistem nu li se opune inhibiția descendentă a reflexelor miotatice (și facilitarea reflexelor flexoare). Acțiunile asupra reflexelor de întindere se exercită pe două căi: 1) fibrele γ eferente care inervează fibrele intrafuzale și 2) neuronii motori α care inervează fibrele obișnuite motorii extrafuzale.

Reflexele posturale (reacțiile statice)

Reacțiile posturale, denumite uneori reflexe „de atitudine" [12, 13], sînt de trei tipuri: 1) reacții statice locale; 2) reacții statice segmentare și 3) reacții statice generale, care includ reflexele tonice ale cefei și labirintice. Acești termeni au fost utilizați de Magnus în vestita sa carte *Körperstellung* (Postura corpului). Unele din reflexele menționate au mai fost descrise sub alte nume. Toate au caracter proprioceptiv, reacțiile statice locale provenind inițial din stimulii gravitaționali, reacțiile segmentare avînd originea în efectele mișcării unei extremități asupra extremității opuse, iar reacțiile statice generale provenind din poziția reală a capului în spațiu. Reacțiile de accelerare, de exemplu nistagmusul postrotațional, sînt provocate de canalele semicirculare și sînt diferite de reacțiile tonice labirintice, care sînt independente de mișcare sau accelerare.

Sursele aferente ale excitației sînt următoarele: 1) reacțiile statice care își au originea în mușchii înșiși; 2) reacțiile segmentare care se produc ca un rezultat al impulsurilor aferente de la un mușchi care acționează asupra mușchilor agoniști ai aceluiași segment de partea opusă; 3) reacțiile cefei și labirintice care provin de la receptorii labirintului membranos (otolitele) și ai mușchilor cefei.

Secţionînd axul neural al unui animal de experienţă şi cercetînd prezenţa reacţiilor statice, decelăm sediul general al structurilor nervoase care îl deservesc.

Animalul spinal. Tipul de bază al reflexelor statice locale şi segmentare se constată la animalul spinal. Reflexul de întindere — cel mai important dintre *reacţiile statice locale* — poate fi provocat, dar într-un grad redus. Reflexul de extensie încrucişată poate fi de asemenea obţinut, prezenţa sa arătînd că *reacţiile statice segmentare* sînt transmise în jos la nivelul măduvei. Reacţii statice generale se observă de asemenea. Cînd un reflex extensor încrucişat se obţine la un animal spinal superior, membrul anterior homolateral se extinde de asemenea. Acesta este un tip de reacţie care tinde să împiedice animalul să cadă; el constituie de asemenea o parte a tipului de mişcare patruped, interesat în deplasarea înainte în cadrul locomoţiei.

Animalul decerebrat la nivel inferior (preparat bulbospinal) *. Toate cele trei tipuri de reacţii statice sînt bine dezvoltate la animalul decerebrat.

Reacţiile statice locale. Reacţiile statice locale sînt cel mai evident dezvoltate la extremităţi şi sînt în primul rînd în legătură cu ortostatismul, „poziţia de drepţi", fixă, care previne colapsul extremităţii sub acţiunea forţei gravitaţiei. Sir Thomas Brown scria (1646):

„Deoarece ortostatismul nu este un repaus propriu-zis, ci un gen de mişcare care face parte din aceea pe care medicii (de la Galen) au numit-o extensivă sau tonică, adică o extensie a muşchilor şi organelor de mişcare, care menţine corpul în poziţia respectivă, deşi el pare să fie imobil, totuşi este complet fără mişcare, deoarece muşchii sînt considerabil extenşi şi lucrează pentru a susţine corpul; aceasta permite ca propria sa gravitaţie să se menţină şi corpul să nu cadă pe sol, aşa cum se întîmplă în somn, în caz de boală şi de moarte; de aici rezultă că acţiunea latentă şi mişcarea invizibilă a muşchilor în ortostatism (cum afirma Galen) dă naştere la o oboseală mai supărătoare decît mersul" **.

Magnus a pus în modul următor problema reacţiei statice locale [13]:

„Un membru mobil este uneori utilizat ca un *instrument* pentru scopuri foarte diferite (de exemplu ridiire, zgîriere, luptă etc.) şi se mişcă liber în toate articulaţiile, în timp ce alteori el se transformă într-un *stîlp* rigid şi puternic, care dă impresia unei coloane solide, capabile să suporte greutatea corpului. Experienţele au arătat că acest lucru este realizat printr-o serie de reflexe statice locale".

Devenind asemenea unui stîlp, articulaţiile trebuie să fie fixate, ceea ce implică contracţia simultană a unor grupe musculare opuse. Reflexul de întindere, care stă la baza răspunsului antigravitaţional, nu este suficient prin el însuşi ca să fixeze articulaţia dată: muşchii opuşi trebuie să se contracte concomitent pentru a asigura fixarea articulaţiei, dar tre-

---

* Preparatele obţinute prin secţionarea transversă a axului neural pot fi denumite după nivelul secţiunii de decerebrare sau după nivelul cel mai sus situat al trunchiului cerebral care menţine conexiunea cu arcurile reflexe spinale, de exemplu preparat (animal) bulbospinal.

** *Enquiries into vulgar and common errors*, Cartea a 3-a, Cap. I, Despre elefant, 1646, p. 105.

buie să se relaxeze reciproc cînd poziţia extremităţii se modifică fie chiar în mică măsură.

Baza acestui răspuns coordonat care interesează întreaga musculatură a unei extremităţi a fost descoperită de Magnus la un cîine decerebelat. La acesta, reflexele de întindere care sînt în orice caz exagerate, sînt mai pronunţate dacă se ating uşor perniţele labei. Extremitatea urmează degetul examinatorului, ca şi cum acesta ar fi un magnet. Acestui răspuns, denumit astăzi „reacţie pozitivă de sprijin" i s-a dat iniţial denumirea de „reacţie de magnet". O analiză minuţioasă arată că reacţia porneşte de la un stimul tactil aplicat pe pielea perniţei labei, adică de la un stimul *exteroceptiv;* acesta este însă urmat de un stimul *proprioceptiv,* adică întinderea muşchilor interosoşi prin separarea în evantai a degetelor piciorului. Cînd pielea piciorului era anesteziată, suprafaţa exteroceptivă era abolită, dar îndată ce degetele erau separate stimulul proprioceptiv provoca rapid răspunsul. Cînd extremităţile întîmpinau o rezistenţă activă, erau întinşi alţi muşchi care, la rîndul lor, întăreau reacţia pielii şi muşchilor mici ai perniţelor labei. Reacţia însăşi scoate extremitatea din starea de flexibilitate şi atonie şi o transformă într-un membru de sprijin, avînd rezistenţa unui stîlp rigid. Reacţia este prezentă la animalele normale precum şi la om, însă se pune mai greu în evidenţă la aceştia decît la un animal decerebrat, la care toate reacţiile statice sînt dezinhibate şi exagerate.

Reacţiile statice segmentare. Reflexul de extensie încrucişată reprezintă una din reacţiile clasice la animalele decerebrate. Se pot de asemenea constata reacţii statice intersegmentare. De exemplu, cînd se provoacă extensia unui membru posterior, fie printr-o reacţie pozitivă de susţinere, fie printr-un reflex de extensie încrucişată, membrul anterior din partea opusă se extinde de asemenea, ceea ce dovedeşte influenţa segmentelor lombare asupra celor cervicale. Acelaşi tip se observă şi în situaţia inversă : extensia unui membru anterior este însoţită automat de extensia membrului posterior din partea opusă, toate aceste fenomene fiind tipice pentru ortostatismul patrupedelor, precum şi pentru locomoţia lor.

Reacţiile statice generale. Cînd animalul reuşeşte să stea în poziţie ortostatică, se pot produce diferite modificări în cadrul acestei posturi, în concordanţă cu necesităţile unei situaţii date. Dacă, de exemplu, o pisică îşi ridică capul pentru a privi o etajeră, ambele membre anterioare se extind în mod automat ; dacă încearcă să privească sub o canapea, ambele membre anterioare se flectează. Reacţiile generale statice sînt datorite în parte influenţei unui grup muscular asupra grupelor musculare din alte segmente, însă ele sînt modificate şi de către reflexele tonice cervicale şi labirintice.

Reflexele tonice cervicale. În scopul diferenţierii reflexelor cervicale de cele labirintice, trebuie distruse ambele labirinte şi trebuie excluse sursele de excitaţie pentru reacţiile statice, astfel încît se va observa numai influenţa muşchilor cefei cînd se roteşte capul. Rotaţia mandibulei spre dreapta provoacă la un asemenea animal o creştere promptă a posturii în extensie a ambelor membre de partea dreaptă şi relaxarea membrelor de cealaltă parte. Flexiunea dorsală a capului animalelor care nu sar provoacă extensiunea ambelor membre anterioare şi relaxarea membre-

lor posterioare (cazul pisicii care privește spre etajeră); flexiunea anterioară a capului produce relaxarea ambelor membre anterioare și extensia membrelor posterioare (cazul pisicii care privește sub canapea).

Aceste reacții au evident un scop. Dacă o pisică ce merge înainte în linie dreaptă aude mișcarea unui șoarece la dreapta sa, simpla întoarcere a capului spre dreapta provoacă o extensie a extremităților de această parte, iar pisica este automat pregătită pentru prinderea rapidă cu laba stîngă. Un utilitarism evident se observă de asemenea în cazul extensiei și flexiei membrelor anterioare, cînd privirea este îndreptată în sus, respectiv în jos. Secționarea rădăcinilor nervoase posterioare în regiunea cervicală anterioară abolește aceste reacții. Reacțiile sînt intense la pisicile decerebrate și au fost de asemenea clar puse în evidență la maimuțele labirintectomizate după excluderea bilaterală a zonelor motorii și premotorii.

Reflexele tonice labirintice. Reacțiile tonice cervicale și labirintice pot fi separate prin secționarea bilaterală a celor patru rădăcini cervicale senzoriale superioare. Labirintul însuși posedă două mecanisme deosebite, unul reprezentat prin otolit, iar celălalt prin canalele semicirculare. Reacțiile labirintice statice sînt probabil mediate de otolit, iar reacțiile la accelerarea unghiulară provin în special din canalele semicirculare, însă o delimitare precisă între funcțiile celor două organe terminale nu a fost făcută. Reacțiile labirintice statice se manifestă prin modificări ale posturii de repaus, provocate de schimbările de poziție ale animalului. Cînd acesta este așezat pe spate, adică într-o poziție de supinație orizontală, extremitățile sînt întinse la maximum. Extensia este minimă cînd animalul este în pronație, cu botul îndoit cu 45° față de planul orizontal. Această comportare este contrară așteptărilor noastre, iar semnificația sa trebuie analizată.

Animalul decerebrat la nivel inferior nu se redresează nici o dată el însuși, nu se ridică și nu merge spontan. Bard și Macht [3] au dovedit că acest fapt nu se datorește „șocului", ci mai degrabă pierderii elementelor nervoase necesare; ei au putut menține animale bulbospinale chiar și 40 de zile fără să observe redresarea spontană a capului sau a corpului, care se constată la animalele decerebrate la nivel superior.

Animalul decerebrat la nivel superior (preparate mezencefalic și talamic). Aparatul nervos cu rol esențial în reacțiile descrise mai jos este situat în mezencefal, deoarece reacțiile se observă dacă axul neural este secționat transversal imediat deasupra nucleului roșu, iar animalul este menținut în viață și în bune condiții timp de 1—2 săptămîni. Dacă se execută o secțiune la un nivel și mai ridicat, obținîndu-se un animal talamic sau decorticat, redresarea, ortostatismul, și mersul reapar imediat după operație, iar adaptările sînt în general mai rapide și mai puternice. Structurile situate între nucleul roșu și scoarța cerebrală facilitează funcția structurilor care determină rigiditatea și efectuează mersul.

Reflexele de redresare. A doua categorie de reacții generale statice o constituie așa-numitele reflexe de redresare. Animalul decerebrat la nivel inferior nu manifestă tendința de a-și redobîndi poziția dreaptă obișnuită dacă se prăbușește. La pisici și cîini rigiditatea prin decerebrare nu este prezentă cînd mezencefalul rămîne intact. Dacă animalul este așezat în decubit lateral, el tinde întîi să-și redreseze capul și după aceea corpul. Printr-o serie de asemenea mișcări animalul se poate îndrepta

realizînd poziţia normală pe cele patru membre. Primatele mezencefalice (fig. 122) prezintă o tendinţă similară, însă sînt realmente incapabile să se ridice, chiar dacă sînt prezente unele din reflexele de redresare pe care le vom descrie mai jos. Primatele se deosebesc de cîine sau de pisică printr-o mai mare cefalizare a funcţiei motorii a prosencefalului.

Reflexul clasic de redresare poate fi pus în evidenţă la pisica intactă, lăsînd-o să cadă cu ochii legaţi, cu picioarele întinse în sus. Pisica se

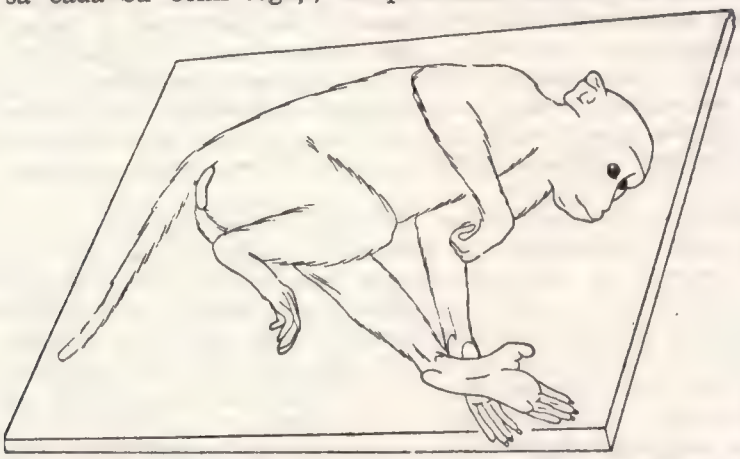


Fig. 122. — Postura reflexă talamică la maimuţa decorticată. A se observa că extremităţile de jos sînt extinse, iar cele de deasupra flectate. (După Bieber şi Fulton, *Arch. Neurol. Psychiat.*, Chicago, 1938, *39*: 433).

întoarce cu o rapiditate aproape de necrezut la poziţia normală şi se sprijină pe cele patru picioare. Magnus [12] a observat că în fiecare caz o rotaţie a capului precede mişcarea de întoarcere. El a considerat această rotaţie ca fiind datorită reflexelor de redresare labirintice. Rotaţia părţii superioare a corpului urmează aceleia a capului; Magnus a atribuit aceasta reflexelor de redresare ale cefei. Aceste două reacţii sînt urmate de rotaţia părţii inferioare a corpului, care completează mişcarea de întoarcere. Rademaker şi Ter Braak [17] au analizat mişcările musculare implicate în procesul de întoarcere. O pisică labirintectomizată bilateral, legată la ochi, nu reuşeşte deloc să se întoarcă dacă este lăsată să cadă; ea cade pe spate ca un obiect de plumb. Nu este încă elucidat care parte a labirintului este responsabilă pentru această reacţie, însă majoritatea cercetătorilor consideră că utricula reprezintă receptorul principal.

Reflexele responsabile pentru tendinţa de redresare au fost clasificate în cinci grupe principale. Reacţiile sînt succesive, ca acelea implicate în actul deglutiţiei.

Reflexele de redresare labirintice. Dacă toate aferenţele senzoriale care contribuie la reflexele de redresare sînt suprimate, animalul zace pe o parte dezorientat şi nu face nici o încercare de readucere a capului sau corpului în poziţia orizontală. Această condiţie sau stare „zero" este realizată în următoarele situaţii: dacă ambele labirinte sînt distruse, dacă animalul este legat la ochi, dacă sînt secţionate rădăcinile nervoase senzoriale cervicale superioare şi dacă se aplică o greutate pe suprafaţa superioară a corpului animalului. Dacă însă vreunul din cîmpurile senzoriale supri-

mate prin aceste procedee rămîne intact, se poate analiza rolul său. Dacă un animal este legat la ochi, dar labirintul său rămîne intact, capul ia poziția orizontală indiferent de poziția restului corpului; cu alte cuvinte, se restabilește orientarea capului în spațiu. Această reacție, ca și un răspuns tonic labirintic, dispare în cazul distrugerii otolitelor. Reacția este deci statică, neavînd nici o legătură cu răspunsurile acceleratorii. Reacțiile de redresare labirintice sînt fără îndoială esențiale și au un rol conducător în ce privește readucerea corpului, ca un întreg, în poziția obișnuită.

Reflexele de redresare ale corpului cu acțiune asupra capului. Dacă un animal labirintectomizat este legat la ochi și așezat pe o masă în decubit lateral, capul de asemenea tinde să se redreseze. Reacția poate fi inhibată prin așezarea unei scînduri grele pe suprafața superioară a animalului. Reacția este astfel datorită stimulării asimetrice a receptorilor suprafeței corpului. Aceste reacții se observă la animalul primat talamic, precum și la pisică și cîine.

Reflexele de redresare a cefei. După ce capul a fost întors ca răspuns la reflexele de redresare labirintice și la reflexele de redresare ale corpului cu acțiune asupra capului, proprioceptorii mușchilor cefei sînt excitați, iar corpul însuși tinde să fie adus într-o poziție orizontală, urmînd poziția capului. Acest răspuns se observă și la primate și este însoțit de un reflex de prehensiune, care va fi descris mai jos.

Reflexele de redresare a corpului cu acțiune asupra corpului. Dacă corpul și umerii sînt ținuți în poziție laterală, membrele posterioare tind să ia o poziție orizontală, independent de membrele anterioare. Această reacție poate fi inhibată prin aplicarea unei greutăți pe suprafața superioară a animalului.

Reflexele de redresare optice. La animalul normal, ochii contribuie la reacția de redresare, însă, deoarece lobii occipitali sînt absenți la animalul talamic, datele vizuale nu participă la redresarea mezencefalică. Dacă însă labirintele și mușchii cefei sînt denervați și animalul este lăsat să cadă cu ochii deschiși, redresarea se mai produce încă, dar reacția nu mai are loc dacă animalul este legat la ochi. Semnalele optice sînt deosebit de importante la primate, deoarece redresarea optică mai poate fi încă pusă în evidență la maimuțe după ce zonele lor motorii și premotorii au fost complet și bilateral eliminate (capitolul al 11-lea).

Reflexul de prehensiune. Animalul primat talamic (spre deosebire de pisică și cîine) prezintă o distribuție anormală a reflexelor posturale. Cînd animalul se găsește în decubit lateral, extremitățile inferioare sînt extinse cu putere, iar extremitățile superioare sînt flectate (fig. 122). În afară de aceasta, extremitățile superioare schițează un reflex involuntar de prehensiune. Cînd animalul este întors pe partea cealaltă, tipul reflex talamic se inversează; extremitățile care înainte erau extinse devin acum flectate și prezintă de asemenea un reflex de prehensiune, care mai înainte era absent. Reflexul de prehensiune pare să fie o reacție statică generală [4] și este binecunoscut de către neurologi sub o formă ușor modificată, denumită „prehensiune forțată".

Reacțiile posturale care depind de scoarța cerebrală și cerebeloasă. Două grupe de reacții importante pentru mecanismul postural depind în mod net de integritatea scoarței cerebrale [2] și cerebeloase [20]. Acestea sînt reacțiile de așezare și de sărire.

Reacţiile de aşezare. Reacţiile de aşezare asigură ca piciorul să fie într-o poziţie adecvată pentru ortostatismul normal şi pentru locomoţia normală. Aceste reacţii sînt de două tipuri: vizuale şi nevizuale. Cînd un animal este coborît pe o suprafaţă vizibilă de susţinere, membrele anterioare se plasează în aşa fel încît, fără o altă adaptare, membrul se găseşte în poziţia adecvată pentru susţinerea greutăţii corpului. Dacă animalul este legat la ochi, se produce o reacţie identică, care rezultă dintr-o asociere de stimuli exteroceptivi şi proprioceptivi [2]. (Plasarea de contact care se produce cînd piciorul atinge un obiect este descrisă în capitolul al 13-lea).

Reacţiile de sărire. Reacţiile de sărire se produc cînd corpul este deplasat în sens orizontal; ele menţin animalul într-o postură ortostatică normală. Dacă un animal este ţinut în aşa fel, încît el stă pe un picior şi corpul său se deplasează apoi lateral, membrul execută o săritură în direcţia deplasării în aşa fel, încît membrul rămîne mai mult sau mai puţin sub corp. Rademaker a subliniat faptul că reacţia se datoreşte întinderii muşchilor şi este probabil numai în mică măsură influenţată de stimulii exteroceptivi.

Reflexele labirintice de accelerare

Deşi din punct de vedere tehnic este un organ de simţ special, labirintul dă naştere la reflexe care orientează corpul în spaţiu şi care sînt deci în legătură cu reflexele posturale. Labirintul, denumit frecvent organ vestibular, este constituit din două părţi principale: canalele semicirculare şi organele otolitice (sacula şi utricula), aşa cum se vede în fig. 123.

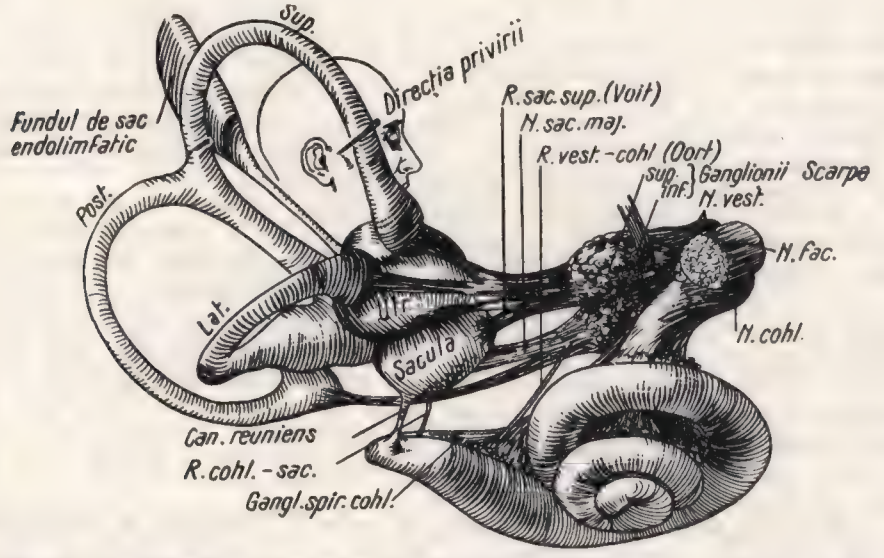


Fig. 123. — Relaţiile structurale ale inervaţiei labirintului la om. A se observa orientarea celor trei nervi care inervează macula saculei, precum şi nervul Oort care trece prin melc. (După Hardy, *Anat. Rec.*, 1935, *59*: 403).

Poziţia şi structura labirintului. Canalele semicirculare membranoase se găsesc în interiorul labirintului osos. Aceste canale conţin endolimfă, care comunică prin nişte deschizături mici cu endolimfa din utriculă. Canalele sînt situate în trei planuri care sînt, cel puţin aproximativ, orientate în unghi drept faţă de planul median sau sagital al corpului, fiecare din canalele verticale formînd un unghi de aproximativ 45° cu acest plan median. Planul fiecărui canal anterior este paralel cu cel al canalului vertical posterior sau inferior din partea opusă a capului, aşa cum se vede în fig. 124. O extremitate a fiecărui canal, aproape de joncţiunea lui cu utricula, prezintă o dilataţie cunoscută sub numele de ampulă. În interiorul ampulei se găseşte creasta ampulară; aceasta conţine celule ciliate care comunică cu fibrele nervoase şi care sînt considerate, prin urmare, ca fiind receptorii organului. Deasupra celulelor ciliate şi pe creastă se află o formaţie gelatinoasă, cunoscută sub numele de cupula, care proemină ca o supapă elastică pe planşeul ampulei, umplînd întreaga secţiune transversală a acestei formaţii. Considerată altădată ca un simplu element de fixare, cupula este privită astăzi ca o structură reală, cu importanţă funcţională. Fibrele nervoase distribuite spre celulele ciliate trec în ramura vestibulară a celui de al VIII-lea nerv cranian.

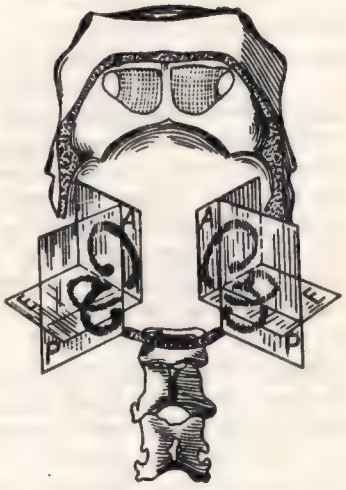


Fig. 124. — Poziţia canalelor semicirculare la păsări. Cele trei canale sînt situate în planuri în unghi drept unul faţă de altul. Canalele externe sau orizontale (*E*) de ambele părţi se află în acelaşi plan. Canalul anterior dintr-o parte (*A*) este orientat într-un plan paralel cu cel al canalului posterior (*P*) din cealaltă parte.

Funcţia canalelor semicirculare. Lucrările lui Flourens şi ale cercetătorilor care i-au urmat * au scos în evidenţă faptul că principala funcţie a canalelor semicirculare este aceea de a înregistra mişcarea corpului în spaţiu; exprimat mai precis, organul vestibular răspunde la *orice modificare a ritmului mişcării,* adică la accelerare sau încetinire. În aviaţia rapidă, de exemplu, se pot produce forţe acceleratoare foarte intense, mai ales la coborîrea în picaj. În aceste condiţii, canalele semicirculare pot fi stimulate atît de puternic, încît pilotul devine complet dezorientat în spaţiu, mai ales dacă el îşi va întoarce inoportun capul în timpul accelerării intense (efectul Coriolis) **.

---

* Literatura referitoare la canalele semicirculare şi la vestibul este foarte bogată. Bibliografia principală poate fi găsită în lucrările lui Camis [6] şi ale lui McNalley şi Stuart [11].

** Coriolis G. G., *Traité de la mécanique des corps solides et de calculs de l'effet des machines* (Tratat de mecanică a corpurilor solide şi de calculare a efectului maşinilor), Paris, 1829.

Reflexele acceleratoare pot fi grupate în două categorii: 1) accelerarea liniară şi 2) accelerarea unghiulară.

Reflexele de accelerare. Accelerarea liniară. Dacă o pisică legată la ochi este aruncată brusc în aer cu capul în jos, membrele ei anterioare se extind, iar degetele se îndepărtează (reacţia vestibulară de aşezare). Aceasta este răspunsul normal faţă de accelerarea liniară. Scopul evident al reacţiei este de a facilita aterizarea după o săritură dintr-un loc ridicat.

Accelerarea unghiulară şi nistagmusul. În timpul rotaţiei rapide în jurul unui ax vertical al corpului, se produc o serie de reacţii din partea muşchilor ochilor, cefei, membrelor şi trunchiului. Cînd capul este rotat, ochii deviază încet în sens opus, pentru a menţine privirea într-un punct fixat şi totodată contactul vizual cu mediul. Cînd însă corpul este rotat în continuare, ochii deviază repede în sensul rotaţiei şi se fixează într-un punct nou, care este menţinut în privire, în timp ce ochii se mişcă din nou încet, iar rotaţia continuă.

Această mişcare alternativă a ochilor — o fază de refixare rapidă, urmată de o deviere lentă de fixare — se numeşte *nistagmus*. Direcţia nistagmusului este indicată clinic de direcţia fazei sale rapide.

Dacă rotaţia continuă un timp oarecare cu un ritm constant, nistagmusul dispare; această dispariţie denotă că stimulul pentru declanşarea răspunsului este reprezentat mai curînd de accelerare decît de mişcarea continuă. Dacă accelerarea se opreşte brusc, mişcările involuntare ale ochiului încep din nou, însă în direcţie opusă; aceasta înseamnă că *în nistagmusul postrotator direcţia fazei rapide reprezintă opusul direcţiei accelerării precedente* (şi al fazei rapide din timpul rotaţiei). Asociind această regulă cu datele despre semnificaţia fiziologică a mişcărilor ochiului, devine inutil să ne amintim direcţia nistagmusului iniţial. În timpul rotaţiei, ochii se deplasează lent în direcţia opusă aceleia a rotaţiei, pentru a menţine fixarea, iar mişcarea rapidă sau de refixare se face în aceeaşi direcţie ca şi rotaţia. Prin urmare, în nistagmusul postrotator faza rapidă este opusă direcţiei rotaţiei anterioare.

Nistagmusul poate fi orizontal, vertical sau rotator în ce priveşte direcţia, întrucît răspunsul este în funcţie de canalele semicirculare sau de grupele de canale care sînt stimulate, adică de direcţia accelerării. Dacă capul se înclină înainte cu un unghi de 30°, canalele semicirculare orizontale se găsesc în planul de rotaţie în jurul axului vertical al corpului şi devin răspunzătoare pentru nistagmusul provocat de rotaţie.

Nistagmusul produs prin rotaţie sau, mai frecvent, prin introducerea de apă rece în ureche reprezintă un test clinic al funcţiei labirintice. Nistagmusul poate apărea „spontan", după o serie de leziuni care afectează organele de simţuri sau căile nervoase ce leagă labirintul cu nucleii motori care inervează muşchii ochiului. Un astfel de nistagmus este de mare ajutor pentru localizarea leziunilor cerebrale.

Mecanismul de stimulare a canalelor. Dacă lichidul din canalele semicirculare se mişcă, mecanismele de stimulare a celulelor ciliate, în timpul şi după rotaţie, pot fi uşor urmărite. În timp ce diametrul mic al canalelor membranoase şi forţele capilare, precum şi rezistenţele de frecare, pledează împotriva mişcărilor lichidului, vizualitatea directă arată că mişcarea se produce în mod real — cel puţin în canalele semicirculare ale peştelui. Steinhausen [21] a elaborat un ingenios procedeu de vi-

zualizare a canalelor semicirculare la animalul viu cu ajutorul coloranților, iar Dohlmann [7] a reușit să introducă o picătură de ulei în canal, astfel încît el a putut să urmărească mișcarea endolimfei în timpul accelerării unghiulare.

Steinhausen a constatat că cupula (fig. 125) se înclină spre utriculă cînd endolimfa se mișcă în interiorul ampulei și revine încet la poziția sa de repaus după ce accelerarea încetează.

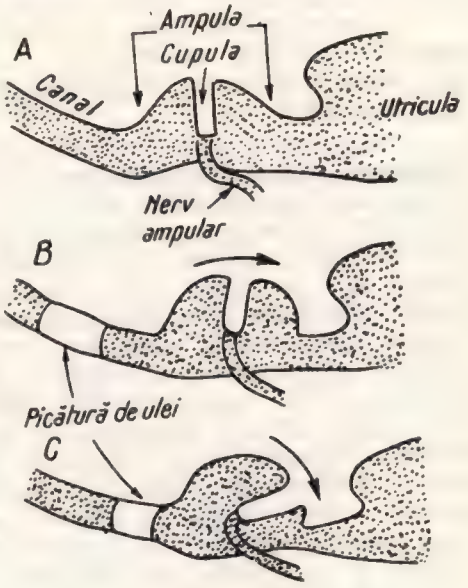


Fig. 125. — Ampula și canalele semicirculare ale unui pește viu (știucă) înainte și în timpul accelerării unghiulare. A — relațiile normale ale ampulei, cupulei și utriculei în canalul semicircular. În *B*, o picătură de ulei a fost introdusă în canal. De remarcat în *C* că cupula, care în *B* este aproape verticală, se înclină spre utriculă ca urmare a scurgerii endolimfei în ampulă. (După Dohlman *Proc. R. Soc. Med.*, 1935, *28*: 1371).

Relațiile canalului cu nervul ampular, creasta și cupula sînt ilustrate în fig. 125 *A*. În fig. 125 *B* se poate vedea un canal semicircular în repaus cu o picătură de ulei în lumenul canalului. În fig. 125 *C* același canal este prezentat în timpul accelerării unghiulare; picătura de ulei s-a deplasat înainte, iar cupula este înclinată cu un unghi de aproximativ 30°. Dohlman subliniază că, dacă ritmul de deplasare și de revenire a cupulei este determinat în mod real, el coincide precis cu durata nistagmusului în timpul accelerării și cu aceea a nistagmusului postrotator care urmează. Citățm:

„Cupula deviază mai ales în timpul primei faze sau poate și în timpul celei de a doua, atît timp cît rotația este accelerată. Din momentul însă în care viteza devine constantă, rotația nu mai influențează fluidul sau cupula în nici un fel. Deviația cupulei este însă acum treptat micșorată din cauza elasticității sale, iar după aproximativ 1/2 minut ea revine la poziția sa inițială. Este de așteptat ca nistagmusul *din timpul rotației* să înceteze cînd cupula își reia poziția normală și aceasta se și întîmplă, așa cum a arătat acum cîțiva ani Buys prin înregistrare nistagmografică.

Cînd rotația încetează, se produce din nou, ca rezultat al efectului de întîrziere asupra endolimfei, o deviație a cupulei, însă de data aceasta în direcție opusă. Un nistagmus postrotator apare și durează atîta timp cît îi este necesar cupulei pentru a reveni din nou, datorită elasticității sale, la poziția de plecare. Aceasta explică de ce un nistagmus postrotator nu se

produce decît după o rotaţie continuată timp îndelungat. De asemenea explică de ce timpul de rotaţie trebuie să fie de aproximativ 20 de secunde spre a obţine cel mai lung nistagmus pentru orice viteză de rotaţie. Căci cupula şi-a reluat în acest timp poziţia iniţială datorită elasticităţii sale, astfel încît poate fi gata pentru deplasarea maximă în direcţia opusă, dat fiind inerţia endolimfei cînd rotaţia încetează. În modul acesta, nistagmusul *din timpul* rotaţiei, asemenea nistagmusului *postrotator*, reprezintă o consecinţă a deviaţiei cupulei, iar durata sa este în funcţie de timpul necesar cupulei pentru a-şi relua poziţia normală" [7].

La persoane la care s-a deschis labirintul membranos în vederea expunerii canalului orizontal la o excitaţie mecanică, comprimarea aplicată brusc a provocat un nistagmus orizontal, care a durat aproximativ 20 de secunde [7].

Corelaţiile clinice: reacţiile calorice. În anul 1908, neurologul suedez Robert Bárány [1] a constatat că nistagmusul apărea aproximativ la un minut după ce canalul auditiv extern era irigat cu apă mai rece decît temperatura corpului şi că elementele caracteristice ale nistagmusului variau în raport cu poziţia capului în spaţiu. Acest procedeu a devenit un test clinic util, deşi întrucîtva incomod, de determinare a funcţiei labirintice şi a înlocuit în mare măsură testul rotaţiei. S-au propus diferite teorii pentru explicarea mecanismului nistagmusului caloric, dar cea mai satisfăcătoare este aceea a curenţilor de convecţie. În timpul stimulării calorice, endolimfa din interiorul canalului se răceşte progresiv în punctul cel mai apropiat de meatul auditiv. Această răcire focală provoacă curgerea endolimfei, ceea ce duce la o deviere a cupulei, cauzată de curenţii de convecţie. Diferenţa dintre cele două forme de stimulare — prin rotaţie şi calorică — constă în faptul că rotaţia excită brusc ambele labirinte, în timp ce testul caloric reprezintă o stimulare treptată a unui singur labirint. Astfel, stimularea calorică permite neurologului să determine care labirint este afectat şi să aprecieze, pe baza duratei nistagmusului, gradul de tulburare.

Stări de stimulare paroxistică anormală a canalelor semicirculare sau a nervilor care le inervează se produc de asemenea, sindromul clasic fiind cel descris în secolul al XIX-lea de neurologul francez Menière. Caracteristice pentru acest sindrom sînt vîjîituri în urechi, pierderea auzului şi accese de vertij, în timpul cărora bolnavul cade. Lipsa sau diminuarea răspunsului nistagmic la excitaţia calorică are valoare diagnostică şi denotă de asemenea că perturbarea distruge funcţia, la fel cum o şi stimulează. Secţionarea nervului al VIII-lea de partea afectată înlătură vertijul şi ameliorează auzul, deoarece urechea normală aude mai bine atunci cînd vîjîitul din cealaltă ureche a încetat.

Utricula şi sacula. Rezumînd vasta şi controversata literatură cu privire la funcţiile fine ale diferitelor porţiuni ale labirintului, McNalley şi Stuart [11] au atras atenţia asupra lucrării lui Ross, care a reuşit să înregistreze curenţi de acţiune de pe fibre individuale ale nervului vestibular. El a constatat că receptorii labirintici pot fi grupaţi în trei categorii: cei care răspund la o vibraţie mecanică lentă, cei care răspund la mişcările de înclinare (accelerare liniară) şi cei care răspund la mişcări de rotaţie. Este clar că canalele semicirculare sînt excitate prin mişcări de rotaţie, dar probabil nu prin gravitaţia în sine; proiecţia cupulei de pe planşeul ampulei nu va răspunde la o forţă de gravitaţie crescută. Or-

ganul otolitic din utriculă răspunde atît la accelerarea liniară, cît şi la înclinare, iar la broaşte distrugerea utriculei fără lezarea canalelor semicirculare abolește răspunsul normal faţă de accelerarea liniară şi de înclinare.

Datele privind funcţia saculei sînt de asemenea controversate dar, după părerea lui McNalley şi Stuart, concepţia unanimă în momentul de faţă este că sacula nu reprezintă o parte esenţială a mecanismului vestibular, ci mai degrabă un organ asociat cu melcul şi destinat recepţiei stimulilor vibratori lenţi.

BIBLIOGRAFIE

1. BARANY R. — *Med. Klin.*, 1908, *4*:1903.
2. BARD P. — *Harvey Lect.*, 1937—38, *33*:143.
3. BARD P. şi MACHT M. B. — p. 55 în *Ciba Foundation, Symposium on the neurological basis of behaviour*, G. E. W. Wolstenholme and C. M. O'Connor, eds. Boston, Little, Brown and Co., 1958.
4. BIEBER I. şi FULTON J. F. — *Arh. Neurol. Psychiat. (Chicago)*, 1938, *39*:433.
5. BRODAL A. — *The reticular formation of the brain stem. Anatomical aspects and functional correlations*, London, Oliver and Boyd, 1957, VII, 87 pp.
6. CAMIS M. — *The physiology of the vestibular apparatus*, trans. by R. S. Creed, London, Oxford University Press, 1930.
7. DOHLMAN G. — *Proc. R. Soc. Med.*, 1935, *28*:1371.
8. GERNANDT B. şi THULIN C. A. — *J. Neurophysiol.*, 1955, *18*:113.
9. GRANIT R., HOLMGREN B. şi MERTON P. A. — *J. Physiol.*, 1955, *130*:213.
10. GRANIT R. şi KAADA B. — *Acta physiol. scand*, 1953, *27*:130.
11. McNALLEY W. J. şi STUART E. A. — *War Med.*, 1942, *2*:683.
12. MAGNUS R. — *Körperstellung*, Berlin, J. Springer, 1924.
13. MAGNUS R. — *Lancet*, 1926, 2:531 ; 585.
14. MAGOUN W. H. — *Physiol. Rev.*, 1950, *30*:459.
15. MAGOUN W. H. şi RHINES R. — *J. Neurophysiol.*, 1946, *9*:165.
16. RADEMAKER G. G. J. — *Das Stehn*, Berlin, J. Springer, 1931.
17. RADEMAKER G. G. J. şi TER BRAAK J. W. G. — *Acta oto-laryng. (Stockh.)*, 1936, *23*:313.
18. RHINES R. şi MAGOUN H. W. — *J. Neurophysiol.*, 1946, *9* : 219.
19. SHERRINGTON C. S. — *J. Physiol.*, 1898, *22*:319.
20. SPRAGUE J. M. şi CHAMBERS W. W. — *Amer. J. Physiol.*, 1954, *176*:52
21. STEINHAUSEN W. — *Z. Hals-Nas. u-Ohrenheilk.*, 1931, *29*:211.

Capitolul al 9-lea

Sistemul nervos autonom

Harry D. Patton

Organizarea sistemului nervos autonom

Porțiunea simpatică sau toracolombară
Porțiunea parasimpatică sau craniosacrată

Inervația autonomă a diferitelor structuri

Glandele lacrimale
Parasimpaticul
Simpaticul
Ochiul
Parasimpaticul
Simpaticul
Glandele salivare
Parasimpaticul
Simpaticul
Inima
Parasimpaticul
Simpaticul
Plămînii
Parasimpaticul și simpaticul
Esofagul
Parasimpaticul
Viscerele abdominale, glandele și vasele
Parasimpaticul
Simpaticul
Viscerele pelviene
Parasimpaticul
Simpaticul
Vasele periferice și efectorii cutanați
Simpaticul

Principii generale ale reglării autonome

Transmiterea sinaptică în sistemul nervos autonom
Fibrele colinergice
Mediatorii simpatici postganglionari
Efectul impulsurilor nervoase autonome asupra potențialelor de membrană ale celulelor postsinaptice

Hipersensibilitatea de denervație

Chirurgia sistemului nervos autonom și hipersensibilitatea de denervație

În capitolele precedente atenția noastră a fost concentrată asupra sistemelor reflexe în care organul efector este mușchiul scheletal, iar răspunsul îl constituie mișcarea scheletală. Astfel de arcuri reflexe sînt

denumite *reflexe somatice.* Mușchiul neted, glandele și țesutul neuroconductor al inimii sînt de asemenea inervați de nervi motori care, activați reflex, modifică starea funcțională a organului inervat; astfel de reflexe sînt denumite *reflexe autonome.*

Descărcarea nervoasă autonomă în mușchii netezi și în glande are un rol important în răspunsurile viscerale și glandulare față de modificările mediului; de exemplu, modificarea reflexă a diametrului arteriolelor, produsă prin intermediul fibrelor motorii autonome care inervează mușchiul neted al vasului, este cel puțin în parte responsabilă pentru deplasarea sîngelui dintr-un vas în altul, în concordanță cu necesitățile fiziologice. În mod identic, deși nu provoacă bătăi cardiace, descărcările reflexe în nervii autonomi care inervează centrul de comandă cardiac, modulează și reglează ritmul pulsațiilor în așa fel încît variatele solicitări ale sistemului de pompare sînt în mod automat satisfăcute. Numeroase exemple de reglare a structurilor viscerale și glandulare, prin arcurile reflexe autonome, vor fi prezentate în capitolele următoare. Capitolul de față tratează despre proprietățile generale și organizarea sistemului nervos autonom.

Deosebirea dintre sistemul autonom și cel motor somatic se bazează atît pe criterii anatomice, cît și pe criterii funcționale. Înainte de a intra în descrierea amănunțită a sistemului autonom, este indicată o succintă prezentare a proprietăților sale caracteristice și distinctive. Din punct de vedere anatomic sistemul autonom se deosebește de cel somatic prin localizarea corpului neuronului motor. În sistemul somatic, corpii celulari ai neuronilor motori sînt situați exclusiv în interiorul sistemului nervos central, în coarnele spinale anterioare sau în nucleii motori ai nervilor cranieni ai trunchiului cerebral. Cu o singură excepție, medulosuprarenala, mușchii netezi și glandele primesc inervație motorie direct de la corpii celulari situați în ganglionii din afara sistemului nervos central. În modul acesta, lanțul reflex autonom tipic cuprinde o joncțiune sinaptică între fibrele nervoase care pornesc din sistemul nervos central și organul efector.

Penultimul neuron situat central, al cărui axon inervează ganglionul, este denumit în mod corespunzător *neuron preganglionar;* axonul său este mielinizat în mod specific și prezintă proprietățile caracteristice fibrelor B (vezi capitolul al 3-lea). Ultimul neuron, care își are originea în ganglion, este denumit impropriu *neuron postganglionar;* axonul său este nemielinizat și prezintă proprietățile caracteristice descrise în capitolul al 3-lea sub titlul „Fibrele C". Fig. 126 scoate în evidență, sub formă de diagramă, contrastul dintre arcurile reflexe somatice și autonome. Trebuie să menționăm, că nu se pot delimita căile aferente ale acestor arcuri; într-adevăr, una și aceeași cale aferentă poate alimenta atît sistemul autonom, cît și pe cel somatic. Neuronul preganglionar poate fi considerat ca omologul interneuronului arcurilor somatice. La fel ca interneuronul, care prin numeroasele sale conexiuni intersegmentare cu neuronii motori tinde să provoace o descărcare eferentă difuză în mai multe segmente spinale, tot astfel neuronul preganglionar, prin conexiunea sa cu mai mulți ganglioni, poate distribui descărcarea eferentă postganglionară.

O a doua deosebire fundamentală între arcurile reflexe autonome și somatice constă în locul de producere a inhibiției. În arcurile somatice,

inhibiția este exercitată de către un neuron asupra altuia, dar nici o dată de către o celulă nervoasă asupra unei celule efectoare (musculare). Relaxarea unui mușchi scheletal este realizată prin inhibiția în interiorul măduvei spinale a neuronilor motori care îl stimulează. Aceasta este *inhibiția centrală*. În arcurile reflexe autonome, fibrele presinaptice pot inhiba neuronii preganglionari, dar, în plus, unele fibre postganglionare autonome inhibează acțiunea organelor efectoare pe care le inervează. Cel mai bun exemplu al unei astfel de *inhibiții periferice* sau *neuroefectoare* îl constituie acțiunea impulsurilor vagului asupra inimii — excitabilitatea centrului de comandă este atît de micșorată, încît ritmul bătăilor

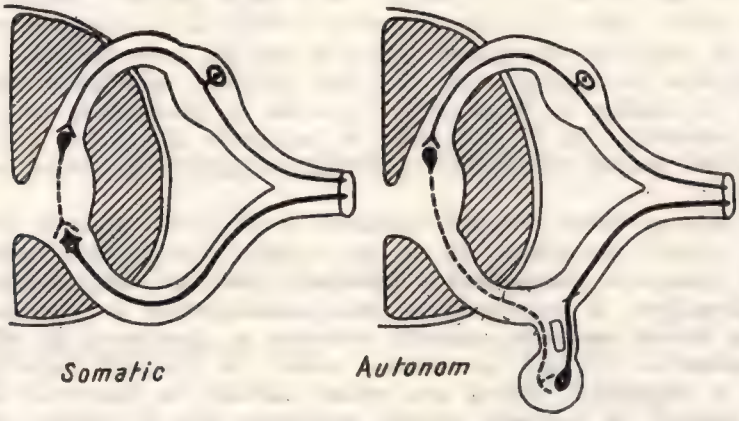


Fig. 126. — Diagramă care ilustrează un arc reflex somatic (stînga) și un arc reflex autonom (dreapta).

cardiace scade. Excitația intensă a vagului poate avea ca urmare un stop cardiac temporar.

Organizarea sistemului nervos autonom. Este adecvat să împărțim sistemul autonom în două porțiuni deosebite din punctul de vedere al localizării corpilor celulari preganglionari. *Porțiunea simpatică* sau *toracolombară* își are originea în neuronii preganglionari ai segmentelor spinale toracic și lombar superior, iar axonii lor ies din măduva spinării prin rădăcinile anterioare corespunzătoare. *Porțiunea parasimpatică* sau *craniosacrată* își are originea în neuronii preganglionari ai unor nuclei ai nervilor cranieni și în segmentele sacrate al 2-lea, al 3-lea și al 4-lea ale măduvei spinării. Elementele craniene ale sistemului părăsesc creierul o dată cu nervii cranieni corespunzători, iar elementele sistemului parasimpatic sacrat pornesc din rădăcinile anterioare S_2, S_3 și S_4.

Porțiunea simpatică sau toracolombară. Corpii celulari ai neuronilor preganglionari se găsesc în substanța cenușie intermediolaterală a segmentelor spinale D_1 pînă la L_2 sau L_3; axonii acestor neuroni ies din rădăcinile anterioare corespunzătoare și pătrund în nervul spinal, unde ei se despart de fibrele motorii somatice pe calea *ramurii comunicante albe*, pentru a ajunge la lanțul ganglionar simpatic paravertebral.

Acest lanț cuprinde cîte un ganglion pentru fiecare nerv segmentar, cu excepția regiunii cervicale, unde ganglionii individuali se unesc în mod variabil formînd doi sau trei ganglioni: ganglionul cervical superior, mijlociu

și inferior. Ganglionul superior este cel mai mare și dă naștere la inervația simpatică postganglionară a capului. Ganglionul inferior este frecvent fuzionat cu primul ganglion toracic într-o formațiune cu aspect de haltere, denumită ganglionul „stelat". Ceilalți ganglioni toracici, lombari și sacrați sînt de dimensiuni mici, variabile și dispuși în mod segmentar.

La intrarea în lanțul ganglionar, fibra preganglionară poate urma unul din cele 3 traiecte de mai jos :

1. Ea poate trece în sus sau în jos de-a lungul lanțului pentru a stabili legături sinaptice cu neuronii postganglionari din ganglionii făcînd parte din segmente situate superior sau inferior. În acest fel, ganglionii segmentelor cervical, lombar inferior și sacrat, care sînt lipsite de ramuri comunicante albe, primesc impulsuri de la măduva spinării. Fibrele care leagă ganglionii din lanț sînt compuse în mare măsură din fibre preganglionare care urmează acest traiect. Fiecare din aceste fibre face legătura cu mai multe celule postganglionare, situate în cîțiva ganglioni : o singură ramură comunicantă albă poate uni pînă la 8 sau 9 ganglioni segmentari. În consecință, o descărcare de origine centrală se împrăștie difuz la cîteva segmente, într-un mod care amintește descărcarea multisegmentară a arcurilor somatice ce conțin unul sau mai mulți interneuroni spinali. Axonii celulelor postganglionare din lanțul paravertebral trec prin *ramura comunicantă cenușie* și pătrund în nervul segmentar corespunzător, prin care ei ajung la efectorii autonomi ai pielii și ai structurilor subcutanate (vase sanguine cutanate și profunde, glande sudoripare, mușchiul neted pilomotor). *Fiecare nerv spinal primește o ramură cenușie de la ganglionul său respectiv.* Pe lîngă conexiunile lor prin ramurile cenușii, ganglionii cervicali și toracici trimit fascicule de fibre postganglionare la organele cavității toracice, în special la cord (nervii acceleratori cardiaci).

2. Fibrele preganglionare pot trece fără întrerupere prin lanț în nervii splanhnici pentru a atinge ganglionul celiac sau alți ganglioni situați în plexul simpatic prevertebral, care inervează aorta abdominală și principalele sale ramuri pînă la arterele iliace. Neuronii postganglionari ai plexului prevertebral trimit fibre la mușchii netezi ai organelor abdominale și pelviene, la glandele intestinale, la vasele sanguine ale viscerelor abdominale etc.

3. Cîteva fibre preganglionare ale nervului splanhnic inervează direct celulele secretoare ale medulosuprarenalei. Medulosuprarenala este unicul organ simpatic efector inervat direct de către fibrele preganglionare.

Porțiunea parasimpatică sau craniosacrată. Regiunea craniană a porțiunii parasimpatice își are originea în neuronii preganglionari situați în nucleii trunchiului cerebral ai nervilor cranieni al III-lea, al VII-lea, al IX-lea și al X-lea. Axonii acestor neuroni se îndreaptă împreună cu acești nervi la neuronii postganglionari ai ganglionilor din interiorul sau din apropierea organelor toracice și abdominale pentru a-i inerva. Porțiunea parasimpatică sacrată își are originea în neuronii preganglionari, mai ales în segmentele spinale sacrate al 3-lea și al 4-lea, uneori și în al 2-lea și al 5-lea. Axonii acestor neuroni pornesc împreună cu rădăcinile anterioare corespunzătoare, dar se separă de fibrele somatice eferente pentru a forma *nervi erigentes* sau nervi pelvieni, care alimentează neuronii postganglionari ce inervează organele genitale și efectorii autonomi ai cavității pelviene. Ganglionii parasimpatici care conțin neuronii postganglio-

nari sînt de obicei situaţi în sau lîngă organul inervat. Spre deosebire de sistemul ganglionar simpatic, sistemul parasimpatic conţine conexiuni interganglionare puţine sau de loc. În consecinţă, descărcarea parasimpatică este mai discontinuă decît descărcarea simpatică.

Inervaţia autonomă a diverselor organe. Inervaţia autonomă a unor structuri viscerale importante poate fi acum prezentată în rezumat (vezi şi fig. 127). Date mai amănunţite se găsesc în monografiile lui White şi colab. [13], Kunz [7] şi Nitchell [10, 11].

Glandele lacrimale

Parasimpaticul. Neuronii preganglionari îşi au originea în nucleul salivar superior; axonii trec în nervul al VII-lea cranian, nervul intermediar şi, marele pietros superficial, precum şi în nervul vidian, pentru a ajunge la *neuronii postganglionari* din ganglionul sfenopalatin. Axonii lor trec în ramura maxilară a nervului al V-lea, mergînd la glandele lacrimale. *Funcţia:* vasodilataţie şi secreţie.

Simpaticul. Neuronii preganglionari îşi au originea în coloana celulară intermediolaterală a segmentelor spinale toracice superioare; axonii urcă în lanţul simpatic pentru a ajunge la *neuronii postganglionari* ai ganglionului cervical superior. Axonii lor urcă în plexul carotidian, în pietrosul profund, în nervul vidian şi în ramura maxilară a nervului al V-lea cranian, mergînd la glande. *Funcţia:* vasoconstricţie.

Ochiul

Parasimpaticul. Neuronii preganglionari îşi au originea în nucleul oculomotor; axonii pătrund în nervul oculomotor şi ajung la *neuronii postganglionari* din ganglionul ciliar. Axonii străbat nervul ciliar scurt, ajungînd la muşchiul ciliar şi la muşchiul constrictor al irisului. *Funcţia:* constricţia pupilară (mioza) şi acomodarea pentru vederea de aproape *.

Simpaticul. Neuronii preganglionari îşi au originea în segmentele toracice superioare; axonii urcă în lanţul simpatic pentru a ajunge la *neuronii postganglionari* din ganglionul cervical superior. Axonii lor trec prin plexul carotidian şi ramura oftalmică a nervului al V-lea spre muşchii dilatatori ai irisului, muşchiul neted al ridicătorului pleoapei superioare, fibrele radiale ale muşchiului ciliar şi vasele sanguine ale retinei, orbitei şi conjunctivei. La mamiferele inferioare, de exemplu la pisică, fibrele inervează şi membrana nictitantă. *Funcţia:* dilataţie pupilară), midriază), vasoconstricţie, ridicarea pleoapei şi acomodarea pentru vederea la distanţă.

Glandele salivare

Parasimpaticul. Neuronii preganglionari ai sistemului parasimpatic care inervează glandele submaxilare şi sublinguale îşi au originea în nucleul salivar superior; cei ai sistemului parasimpatic care inervează glandele pa-

---

* În timpul acomodării pentru vederea de aproape, fibrele circulare ale muşchiului ciliar se contractă ca răspuns la inervaţia parasimpatică. Această acţiune diminuează tensiunea asupra ligamentului suspensor, permiţînd suprafeţei anterioare a cristalinului să proemine şi să ia astfel o formă mai mult sferică. În timpul acomodării pentru vederea la distanţă, nu numai că se relaxează fibrele circulare ale muşchiului ciliar, dar în acelaşi timp se contractă şi fibrele radiale inervate de fibre simpatice. Ambele acţiuni măresc tensiunea asupra ligamentului suspensor şi prin aceasta aplatizează cristalinul [12].

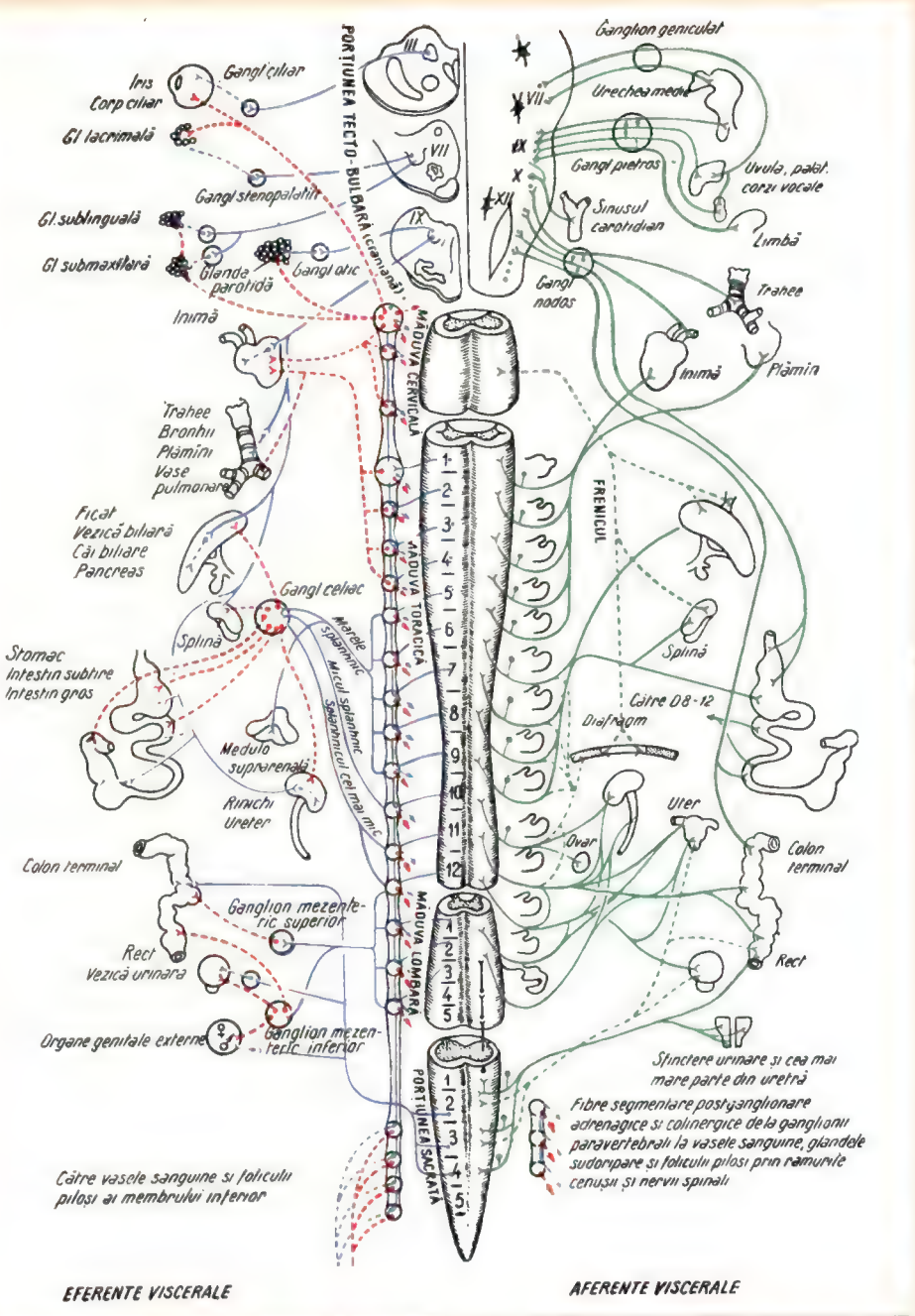


Fig. 127. — Inervația aferentă și eferentă a structurilor viscerale. Albastru — neuronii colinergici; *roșu* — neuronii adrenergici; *verde* — neuronii aferenți; *liniile continue* — fibrele preganglionare eferente; *liniile întrerupte* — fibrele postganglionare eferente. Fibrele aferente ale diafragmei sînt reprezentate sub forma de linii întrerupte, pentru a se scoate în evidență că diafragma este o structură somatică, deși este situată în cavitatea viscerală.

rotide îşi au originea în nucleul salivar inferior. Axonii nucleului salivar superior trec în nervul facial şi, prin intermediul coardei timpanului, la ganglionii submaxilari şi sublinguali. Axonii nucleului salivar inferior trec prin ramura timpanică a celui de al IX-lea nerv cranian la micul pietros superficial şi de aici la ganglionul otic. Axonii *neuronilor postganglionari* trec de la ganglionii submaxilari şi sublinguali la glandele respective şi de la ganglionul otic, prin ramura auriculotemporală a celui de al V-lea nerv cranian, la glanda parotidă. *Funcţia:* vasodilataţie şi secreţie.

Simpaticul. Neuronii preganglionari îşi au originea în segmentele cervicale superioare; axonii urcă de-a lungul lanţului pentru a ajunge la neuronii postganglionari din ganglionul cervical superior. Axonii acestora merg de-a lungul arterei carotide externe şi maxilare externe. *Funcţia:* vasoconstricţie şi secreţie.

Inima [11]

Parasimpaticul. Neuronii preganglionari îşi au originea în nucleul motor dorsal al vagului; axonii trec prin trunchiul vagului pentru a ajunge la *neuronii postganglionari* ai ganglionilor din plexul cardiac şi din pereţii atriali. Distribuţia terminaţiilor este controversată, însă ele ajung probabil la vasele coronariene, la musculatura atrială, la nodul sinoatrial şi la ţesutul neuroconductor. *Funcţia:* încetinirea ritmului cardiac şi probabil constricţie coronariană.

Simpaticul. Neuronii preganglionari îşi au originea în coloana intermediolaterală a celor 4 sau 5 segmente vertebrale toracice superioare; axonii trec cu rădăcinile anterioare respective şi cu ramurile comunicante albe la lanţul simpatic, pentru a ajunge la *neuronii postganglionari* din ganglionii superiori 4 sau 5 şi la ganglionii cervicali. Axonii din ganglionii cervicali formează nervii cardiaci superior, mijlociu şi inferior, care se îndreaptă spre plexul cardiac, unde ei vin în legătură cu un număr variabil de nervi cardiaci toracici ai ganglionilor toracici. Unii neuroni postganglionari merg în ganglioni de-a lungul traiectului nervilor cardiaci şi în plexul cardiac şi primesc impulsuri de la fibrele preganglionare care merg prin lanţ fără întrerupere sinaptică. Distribuţia terminaţiilor este controversată, însă probabil că ele se extind la vasele coronare, la centrul de comandă, la sistemul de conducere şi atît la miocardul atrial, cît şi la cel ventricular. *Funcţia:* accelerare cardiacă şi dilataţie coronariană.

Plămînii

Parasimpaticul şi simpaticul. Originile inervaţiei pulmonare sînt identice cu cele ale inimii, cu excepţia faptului că porţiunea simpatică preganglionară îşi are originea în segmentele D_2—D_6. Atît fibrele parasimpatice, cît şi cele simpatice pătrund în plexul pulmonar, în care sînt incluşi ganglionii parasimpatici. Fibrele parasimpatice se termină în bronhii şi în vasele sanguine. *Funcţia:* impulsurile parasimpatice provoacă constricţia bronhiilor, iar cele simpatice dilataţia lor. În ciuda prezenţei decelabile a terminaţiilor vasculare, există puţine dovezi cu privire la o reglare vasomotorie importantă a vaselor pulmonare.

Esofagul

Parasimpaticul. Inervat de nervii vagi. *Funcţia:* contracţia muşchiului neted.

Viscerele abdominale, glandele şi vasele

Parasimpaticul. Fibrele preganglionare ale vagului străbat plexul prevertebral fără întrerupere, pentru a ajunge la *neuronii postganglionari* în plexul intrinsec al organului respectiv. *Funcţia:* stimularea peristaltismului şi secreţiei gastrointestinale.

Simpaticul. Neuronii preganglionari îşi au originea în segmentele toracice inferioare 7 şi 8 şi în segmentele lombare superioare; axonii trec prin nervii splanhnici şi ajung la *neuronii postganglionari* din plexul ganglionar prevertebral. Terminaţiile postganglionare sînt destinate vaselor sanguine viscerale şi musculaturii netede a viscerelor. Inervaţia medulosuprarenalei este preganglionară. Funcţia: vasoconstricţie şi inhibiţia peristaltismului; secreţie medulosuprarenală; inervaţia simpatică a ficatului provoacă glicogenoliza.

Organele pelviene

Parasimpaticul. Neuronii preganglionari îşi au originea în segmentele sacrate al 2-lea, al 3-lea şi al 4-lea; axonii formează *nervi erigentes*, care ajung la ganglionii din pereţii organelor inervate. *Neuronii postganglionari* inervează uterul, trompele, testiculele, ţesutul erectil, colonul sigmoid, rectul şi vezica urinară. *Funcţia:* contracţia vezicii urinare (vezi capitolul al 47-lea) şi a colonului inferior; erecţie; rolul inervaţiei uterine este necunoscut.

Simpaticul. Originea şi calea *neuronilor preganglionari* sînt identice cu cele ale inervaţiei organelor abdominale. *Axonii postganglionari* pătrund în nervii hipogastrici şi ajung în vasele sanguine, colonul inferior şi rect, precum şi la veziculele seminale. *Funcţia:* contracţia sfincterului vezical intern (vezi capitolul al 47-lea), vasoconstricţie; ejaculaţia seminală; inhibiţia peristaltismului colonului inferior şi rectului.

Vasele periferice şi efectorii cutanaţi

Simpaticul. Aceste organe primesc numai inervaţia simpatică prin fibrele *postganglionare* care îşi au corpul celular în lanţul ganglionar. Axonii lor se unesc cu nervii segmentari prin ramurile comunicante cenuşii şi sînt distribuiţi apoi la piele şi la vasele profunde. *Funcţia:* vasoconstricţia atît a vaselor cutanate, cît şi a celor profunde (existenţa unui sistem suplimentar de fibre vasodilatatoare pentru vasele muşchiului a fost presupusă pe baza unor dovezi indirecte)*; secreţia glandelor sudoripare; excitaţia muşchilor pilomotori.

Din cele arătate anterior se va reţine că unii efectori autonomi (de exemplu, inima, vasele coronariene, intestinul, glandele salivare) au o inervaţie dublă, în timp ce alţii (de exemplu, medulosuprarenala, glandele sudoripare, muşchii pilomotori, multe paturi vasculare, inclusiv cele din piele şi muşchi) au numai o inervaţie simpatică. La sistemele cu dublă inervaţie, impulsurile în cele două tipuri de inervaţie pot acţiona antagonist. Astfel, de pildă, impulsurile parasimpatice încetinesc ritmul cardiac, în timp ce impulsurile simpatice îl accelerează. În intestin, rolurile celor două inervaţii sînt inversate, simpaticul fiind inhibitor, iar parasimpaticul excitator. La iris, atît inervaţia parasimpatică, cît şi cea simpatică sînt excitatoare pentru organele lor efectoare respective, însă ele (în muşchii circulari şi radiali) acţionează antagonist în reglarea diametrului pupilei. În orice moment, starea funcţională a organului care primeşte inervaţia antagonistă depinde de echilibrul dintre descărcările tonice (continui) produse asupra celor două tipuri de inervaţie. Descărcarea tonică este reglată de către căile aferente reflexe, care

au în general conexiuni reciproce cu neuronii preganglionari ai celor două sisteme, astfel încît descărcarea inhibitoare creşte cînd descărcarea excitatoare descreşte şi invers. Asemenea inervaţii duble asigură reglarea sensibilităţii, un impuls aferent mic fiind suficient pentru a produce modificări funcţionale pronunţate ale organului.

La alţi efectori care primesc o dublă inervaţie, cele două sisteme acţionează sinergic. Un exemplu îl constituie reglarea celulei secretoare a glandei salivare. Atît impulsurile simpatice, cît şi cele parasimpatice stimulează secreţia, dar secreţiile respective se deosebesc în ce priveşte compoziţia. Această diferenţă nu reflectă, cum se credea altădată, existenţa a două feluri de celule salivare; date recente arată că o celulă glandulară individuală primeşte inervaţie secretoare de la ambele surse, simpatică şi parasimpatică [9]. Reglarea sistemelor efectoare care primesc o singură inervaţie este efectuată prin modularea descărcării eferente excitatoare tonice.

Principiile generale ale reglării autonome. Multiplele denumiri date sistemului nervos autonom: „visceral", „involuntar" etc., denotă că acest sistem realizează funcţii diferite de cele efectuate de nervii somatici. Nervii autonomi inervează muşchii netezi, muşchiul cardiac şi glandele; nervii acestui sistem sînt factori reglatori care intervin în mecanismele de formare, de restabilire şi de menţinere a unui mediu intern constant. Nervii somatici, pe de altă parte, controlează muşchii striaţi şi fac legătura dintre organism şi mediul său extern. Cînd nervii somatici sînt secţionaţi, muşchii inervaţi de aceştia degenerează. O astfel de degenerescenţă nu urmează, de obicei, după secţionarea nervilor autonomi. Cînd sînt lipsite de inervaţia autonomă, organele rămîn intacte din punct de vedere morfologic şi fiziologic şi deseori funcţionează autonom pînă la un anumit grad.

Claude Bernard a arătat că sîngele şi limfa care scaldă celulele organismului constituie *mediul intern*. Acest mediu intern, un produs al organismului şi controlat de acesta, a fost denumit *matricea fluidă* de Walter Cannon, care a exprimat părerea că absenţa tulburărilor din organism „în ciuda modificărilor mari din lumea externă a fost realizată prin mecanisme care menţin uniformitatea matricei fluide". Această concepţie despre stările constante care se menţin in mediul intern sau în matricea fluidă şi despre importanţa constantei acestei matrice pentru o funcţionare permanentă a organismului este cunoscută în ultimul timp ca teoria lui Cannon despre *homeostazie*.

Un animal căruia îi lipseşte un mecanism implicat în homeostazie trebuie să-şi limiteze activităţile sau să-şi restrîngă mediul pentru a realiza o protecţie similară. De exemplu, broasca, care nu posedă un mecanism de termoreglare, trebuie să trăiască într-o baltă în timpul iernii pentru a putea supravieţui frigului. În schimb, multe mamifere se pot aventura în aer liber în timpul iernii, deoarece temperatura corpului lor este reglată „termostatic" la un nivel constant prin arcurile reflexe autonome, care fac să varieze în mod adecvat diametrul vaselor sanguine cutanate (prin care căldura este degajată în mediu), activitatea muşchilor pilomotori şi a glandelor sudoripare, precum şi secreţia produsului calorigen al medulosuprarenalei: adrenalina. Un alt exemplu de homeostazie îl constituie menţinerea presiunii arteriale sanguine la niveluri relativ

constante prin descărcarea aferentă a baroceptorilor în arcul aortic şi în sinusul carotidian. Aceşti receptori reglează în permanenţă presiunea arterială şi, prin conexiunile reflexe corespunzătoare, modifică descărcarea autonomă tonică, controlînd atît ritmul cardiac, cît şi diametrul arteriolelor.

Transmiterea sinaptică în sistemul nervos autonom [1] . Figura 128 prezintă, sub forma unei semidiagrame, rezultatele a două experienţe care scot în evidenţă contrastul fundamental dintre transmiterea neuromusculară în sistemul somatic şi în sistemul nervos autonom. Înregistrarea din *A* reprezintă potenţialul de acţiune nervos, potenţialul de acţiune muscular şi tensiunea musculară a unui muşchi scheletal în urma unui singur stimul aplicat pe nervul său motor. Fiecare fibră nervoasă din trunchi răspunde la stimul

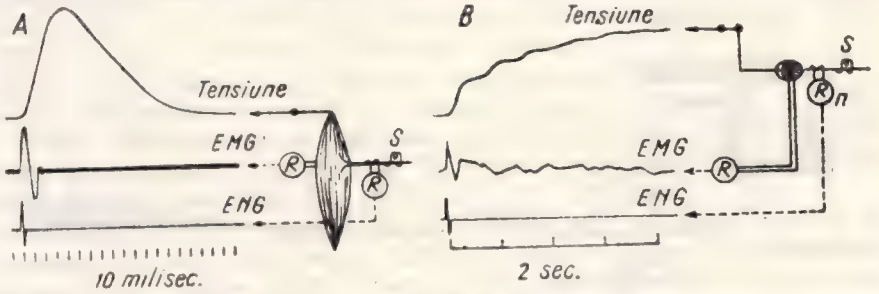


Fig. 128. — Transmiterea neuromusculară în sistemele efectoare somatic şi autonom. A — electroneurograma, electromiograma şi răspunsul mecanic al nervului muşchiului scheletal în urma unui singur stimul aplicat pe nervul motor, înregistrate concomitent. *B* — electroneurograma, electromiograma şi răspunsul mecanic al membranei nictitante în urma unui singur stimul aplicat pe nervul motor postganglionar, înregistrate concomitent. A se observa diferenţa pe scara timpului. (Parţial după Eccles şi Magladery, *J. Physiol.*, 1937, *90*: 31).

cu un singur potenţial de acţiune scurt ; potenţialul compus care rezultă, înregistrat lîngă sinapsa neuromusculară, este scurt. La scurt timp după aceasta, potenţialul de acţiune al muşchiului este înregistrat ca un fenomen izolat de scurtă durată, urmat îndeaproape de o secusă musculară, înregistrată ca o modificare a tensiunii musculare. Dispozitivul electrozilor de stimulare şi de înregistrare pentru a obţine aspectul din fig. 128 *B* este similar ; însă muşchiul este un muşchi neted al membranei nictitante a pisicii, care este inervat de un nerv motor compus din axoni simpatici (din ganglionul cervical superior). Ca şi în nervul motor somatic, potenţialul de acţiune al nervului este scurt şi izolat, însă electromiograma arată o serie de deflexiuni oarecum asincrone, care persistă mult timp după repolarizarea fibrelor nervoase. Înregistrarea tensiunii indică în continuare că fiecare potenţial de acţiune muscular este asociat cu creşteri ale contracţiei, astfel încît curba de tensiune care rezultă este prelungită şi bombată, asemănătoare aceleia a unui tetanos incomplet al muşchiului scheletal.

Persistenţa activităţii electrice şi mecanice mult timp după încetarea impulsurilor nervoase de excitaţie este tipică pentru neuroefectorii autonomi şi sugerează în mod concludent că nervul îşi exercită acţiunea asupra efectorilor prin liberarea unui mediator chimic care persistă şi continuă să acţioneze asupra efectorului după oprirea acţiunii asupra nervului.

Observațiile de acest fel au dus la teoria mediatorilor umorali. S-a subliniat că există motive să credem că transmiterea neuromusculară somatică este de asemenea realizată prin liberarea unui mediator chimic (probabil acetilcolina), care depolarizează placa terminală, dar acest mediator este distrus repede și are o acțiune de scurtă durată. La nivelul sinapselor autonome, distrugerea lentă și acțiunea prelungită a mediatorului chimic fac ca natura chimică a transmiterii să fie mai evidentă.

Fibrele colinergice. Transmiterea umorală într-un sistem neuroefector autonom a fost prima dată demonstrată clar de către Otto Loevi [8]. Deoarece durata inhibiției cardiace rezultată din excitarea vagului depășește mult perioada de stimulare a nervului, Loevi a presupus existența unui me-

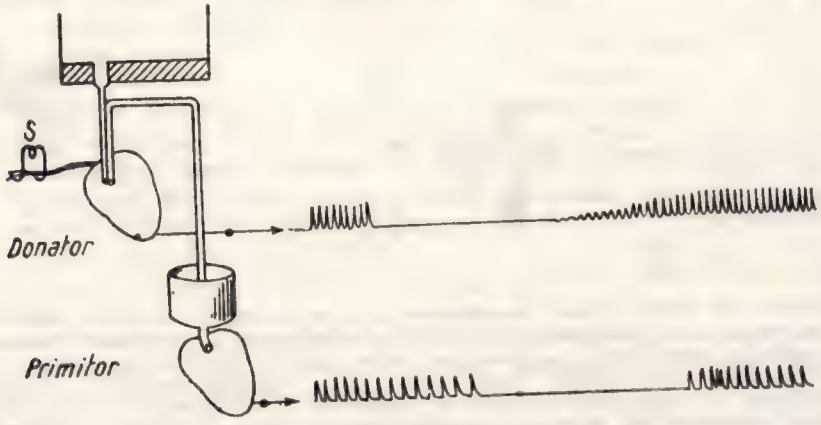


Fig. 129. — Experiența lui Loevi care demonstrează mecanismul umoral al inhibiției vagale a inimii. Stimularea vagului care inervează inima donatoare a provocat liberarea unui mediator chimic inhibitor, care a oprit nu numai inima donatoare, dar, după difuziunea sa în lichidul de perfuzie, a oprit și inima primitoare. (După Bain, *Quart. J. exp. Physiol.*, 1932, *22* : 269).

diator umoral. În experiența ilustrată în fig. 129, lichidul de perfuzie al unei inimi donatoare de broască (*D*) a fost utilizat pentru a perfuza o a doua inimă, primitoare (*P*). Prin excitarea nervului vag care inervează inima *D*, se producea stopul cardiac ; la scurt timp după aceea, inima *P* înceta de asemenea să bată, fenomen care implică existența unui agent chimic inhibitor liberat în lichidul de perfuzie la nivelul terminațiilor vagului în inima *D* și transportat apoi la inima *P*. Loevi a dat substanței transmițătoare inhibitoare vagale denumirea improprie de *Vagusstoff* (substanță vagală).

Identificarea acestui *Vagusstoff* al lui Loevi s-a datorit cercetărilor lui Dale [3] asupra acțiunilor farmacologice ale colinei și esterilor săi. El a observat că esterul acetilic al colinei este *parasimpaticomimetic*, adică, dacă este injectată în curentul sanguin, acetilcolina acționează asupra efectorilor autonomi, inclusiv inima, într-un mod similar sau imitînd acțiunea exercitată asupra acestor efectori de nervii lor parasimpatici respectivi. Atropina blochează acțiunea acetilcolinei asupra mușchiului neted,

blocînd în mod similar şi acţiunea nervilor parasimpatici asupra efectorilor lor. Ezerina, pe de altă parte, potenţează acţiunea acetilcolinei, prin inactivarea enzimei colinesteraza, care scindează acetilcolina în colină relativ inactivă şi acid acetic. Ezerina potenţează de asemenea efectul excitaţiei nervului parasimpatic. Astfel de observaţii sugerează ipoteza că acel *Vagusstoff* al lui Loevi — ca şi mediatorul la nivelul tuturor celorlalte terminaţii postganglionare parasimpatice — este fie acetilcolina, fie o substanţă foarte apropiată.

Cercetări ulterioare au stabilit că acetilcolina este mediatorul eliberat de fibrele preganglionare autonome atît simpatice, cît şi parasimpatice. Acţiunea de scurtă durată a mediatorului în ganglioni (şi la nivelul sinapsei neuromusculare somatice) rezultă din concentraţiile ridicate ale colinesterazei în aceste locuri, astfel încît mediatorul chimic eliberat este distrus în cursul perioadei refractare a celulei postsinaptice.

Nervii care liberează un mediator asemănător acetilcolinei sînt numiţi *fibre colinergice.* În rezumat, aceştia includ nervi motori somatici, toate fibrele preganglionare autonome şi toate fibrele postganglionare parasimpatice. În afară de acestea, şi fibrele postganglionare simpatice care inervează glandele sudoripare sînt colinergice (vezi mai jos).

Mediatorii simpatici postganglionari. S-a arătat că există motive să presupunem că terminaţiile postganglionare simpatice liberează un mediator umoral care este distrus relativ încet şi care poate executa o acţiune de prelungire a depolarizării efectorilor simpatici. Faptul că terminaţiile nervoase simpatice liberează un factor umoral în condiţii fiziologice a fost pentru prima oară demonstrat de către Cannon şi colab., cu prilejul mecanismului de accelerare cardiacă ce însoţeşte exerciţiul fizic şi excitaţia emotivă. Chiar după denervarea completă a inimii prin secţionarea nervilor vagi şi a nervilor acceleratori cardiaci, aceşti cercetători au observat că lupta, excitaţia sau exerciţiul fizic produceau o creştere rapidă (în decurs de un minut) a frecvenţei cardiace, cu 80—100 de pulsaţii pe minut. O astfel de accelerare rezultă parţial din liberarea în circulaţie a adrenalinei de către medulosuprarenală. Totuşi, secreţia de adrenalină nu explică integral răspunsul. Cannon a constatat că după extirparea sau denervarea glandelor suprarenale se producea o creştere moderată (cu 25—30 pulsaţii/min.), dar prelungită (3 minute) a frecvenţei cardiace în urma unei excitaţii emoţionale. O tahicardie emoţională prelungită a persistat la animalele hipofizectomizate şi la cele care au fost supuse unei simpatectomii bilaterale abdominale şi cervicale. În cazul ablaţiei complete a lanţurilor simpatice abdominal şi toracic însă, răspunsul era abolit.

Aceste experienţe implică existenţa unui factor umoral extrasuprarenal liberat în curentul sanguin în timpul exerciţiului sau al excitaţiei şi capabil de a exercita o influenţă de natură simpatică (acceleratoare) asupra inimii. Proveniența acestei substanţe de la terminaţiile nervoase simpatice a fost arătată de experienţele în care nervii simpatici erau excitaţi electric. Cînd erau injectate în curentul sanguin, perfuzatele organelor recoltate în timpul excitaţiei nervilor lor simpatici produceau o accelerare cardiacă şi o creştere a presiunii sanguine. Cu cîţiva ani mai înainte, Elliott a arătat că adrenalina, secreţia medulosuprarenalei, este o *substanţă simpaticomimetică,* adică o substanţă care imită acţiunea sti-

mulării simpatice postganglionare. Deşi acţiunile mediatorului simpatic şi ale adrenalinei sînt foarte asemănătoare, există totuşi unele deosebiri, iar Cannon, prevăzător, a dat acestui mediator denumirea de *simpatină*. Se ştie astăzi că atît medulosuprarenala, cît şi terminaţiile postganglionare simpatice secretă cel puţin două catecolamine: adrenalina şi noradrenalina. Deşi foarte apropiate ca structură, aceste două substanţe nu exercită în mod invariabil acţiuni identice asupra organelor efectoare; o enumerare completă a proprietăţilor lor farmacologice poate fi găsită în manualele de farmacologie sau în monografia lui von Euler [5]. Proporţiile de adrenalină şi noradrenalină secretate variază de la un nerv la altul, însă noradrenalina reprezintă principalul mediator postganglionar simpatic şi corespunde probabil simpatinei lui Cannon. Pe de altă parte, principala secreţie medulosuprarenală, pare să fie adrenalina, cel puţin la om.

Fibrele nervoase care secretă adrenalină şi/sau noradrenalină sînt denumite *fibre adrenergice*. Majoritatea fibrelor postganglionare simpatice sînt adrenergice. O excepţie remarcabilă o constituie inervaţia postganglionară simpatică a glandelor sudoripare, care este colinergică şi, în acelaşi timp, rapid blocată de atropină. S-a mai vorbit şi despre alte sisteme colinergice postganglionare simpatice, dar ele nu sînt atît de bine demonstrate.

În treacăt trebuie menţionat că, în urma descoperirii naturii adrenergice a fibrelor postganglionare simpatice, a devenit mai puţin anormală absenţa unei sinapse periferice în inervaţia medulosuprarenalei. Într-adevăr, celulele medulosuprarenale şi neuronii postganglionari simpatici sînt foarte asemănători, deoarece ei secretă aceeaşi substanţă şi provin din aceleaşi ţesuturi embriologice.

Efectul impulsurilor nervoase autonome asupra potenţialelor de membrană ale celulelor postsinaptice [6]. Tehnica înregistrării intracelulare, atît de utilă pentru studiul transmiterii sinaptice la nivelul plăcilor terminale ale muşchilor şi ale sinapselor centrale, a avut o aplicaţie limitată în studiul transmiterii autonome, în special pentru că celulele efectoare sînt în general mici şi de aceea nu tolerează decît cu greu pătrunderea electrozilor. O excepţie o constituie ţesutul cardiac, de la care s-au putut obţine înregistrări intracelulare satisfăcătoare. O problemă specială se ridică însă în situaţiile în care mişcarea inimii, care pulsează spontan, dislocă electrodul. Acest accident poate fi evitat prin ingeniosul „electrod pendulant", tehnică elaborată de Woodbury şi Brady [14], care au montat electrodul pe o sîrmă flexibilă fină. O dată introdus în interiorul fibrei, electrodul se mişcă liber concomitent cu contracţiile fibrei.

În inima care pulsează spontan, pulsaţiile îşi au originea în nodulul sinoatrial, un nodul mic de ţesut specializat, situat în peretele atriului drept (vezi capitolul al 26-lea). Înregistrările intracelulare efectuate în acest ţesut arată depolarizări lente şi ritmice (potenţialul „pacemaker") (pacemaker = centru de comandă). Cînd depolarizarea atinge pragul, este generat un potenţial de acţiune (fig. 130 *A*). În înregistrările efectuate de pe fibrele atriale nu se observă nici un potenţial „pacemaker" (fig. 130 *B*). Cauza depolarizării centrului de comandă nu este clară; se pare că ea se datoreşte unei scurgeri lente de Na^+ în interiorul celulei.

Figura 130 *C* prezintă înregistrări intracelulare din ţesutul centrului de comandă, în timpul şi după excitarea nervului vag. În perioada de excitaţie, membrana a devenit hiperpolarizată, iar depolarizările care se produc ritmic au fost abolite. O dată cu încetarea excitaţiei nervului vag, celula centrului de comandă s-a depolarizat încet, pe măsură ce mediatorul a

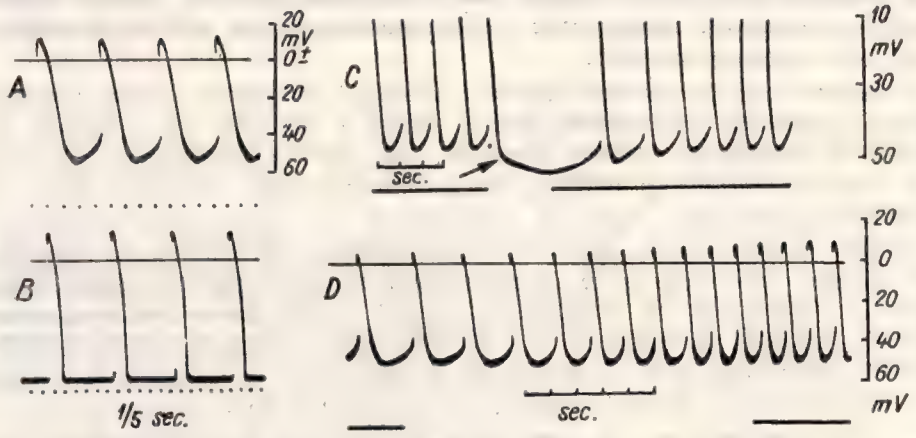


Fig. 130. — Înregistrări intracelulare din celule atriale de broască care pulsează normal în timpul inhibiţiei vagului şi al accelerării simpatice. A — înregistrare dintr-o celulă a centrului de comandă a unei inimi cu pulsaţii normale. A se observa potenţialul centrului de comandă (depolarizare lentă precedînd fiecare pulsaţie). *B* — înregistrare de pe fibra atrială a unei inimi cu pulsaţii normale. A se observa absenţa potenţialului centrului de comandă (linia orizontală de bază care precede unda de vîrf). *C* — înregistrări dintr-o celulă a centrului de comandă în timpul excitaţiei vagului; vîrfurile potenţialelor de acţiune şi liniile de referinţă zero nu sînt vizibile. În timpul excitaţiei vagului, indicată prin întreruperea liniei de jos, celula devine hiperpolarizată, iar potenţialele centrului de comandă şi unda de vîrf sînt pentru moment suprimate. A se observa panta diminuată a potenţialului centrului de comandă în cursul primelor două pulsaţii după restabilire. *D* — înregistrări dintr-o celulă a centrului de comandă în timpul excitaţiei simpatice, indicată prin întreruperea liniei de jos. Panta potenţialului creşte şi ritmul se accelerează. (După Hutter şi Trautwein, *J. gen. Physiol.*, 1956, *39*: 715).

fost distrus, pînă la atingerea pragului şi producerea unui potenţial de acţiune. În timpul primelor cîtorva pulsaţii, ritmul de creştere a potenţialului centrului de comandă a fost lent, astfel încît frecvenţa cardiacă a rămas scăzută; şi durata potenţialului de acţiune a fost scurtată. În timpul pulsaţiilor următoare, potenţialele înregistrate şi-au reluat treptat aspectul dinaintea excitaţiei.

Deşi nu dispunem de dovezi directe, este probabil că hiperpolarizarea din timpul excitaţiei vagului oglindeşte o permeabilitate crescută a membranei centrului de comandă faţă de K^+ şi Cl^- astfel încît potenţialul de membrană este deplasat către un voltaj determinat în comun de aceşti doi ioni, voltaj care se echilibrează cu acela rezultat din scurgerea Na^+ în interior. În concordanţă cu această interpretare este şi scurtarea

duratei potenţialului de acţiune. Această scurtare reprezintă o manifestare a depolarizării rapide care, în ţesutul centrului de comandă, ca şi în celulele nervoase şi ale muşchiului scheletal, este consecinţa unei permeabilităţi crescute a membranei faţă de K^+. Se va recunoaşte imediat că acţiunea mediatorului vagal, probabil acetilcolina, este net diferită de acţiunea acetilcolinei asupra plăcii terminale motorii. Această discrepanţă accentuează răspunsurile extrem de variate ale diverselor ţesuturi faţă de o substanţă chimică.

Figura 130 *D* prezintă efectul stimulării simpatice asupra potenţialelor înregistrate intracelular dintr-o celulă a centrului de comandă. Nivelul de descărcare rămîne constant, dar panta potenţialului centrului de comandă creşte. Ca urmare, voltajul liminar este atins mai rapid, iar ritmul de descărcare creşte în concordanţă. În acelaşi timp, „depăşirea" undelor de vîrf creşte, astfel încît amplitudinea generală a potenţialului de acţiune este mai mare. Aceste fenomene sînt explicate satisfăcător, dacă se presupune că mediatorul simpatic creşte permeabilitatea membranei centrului de comandă faţă de ionii Na^+ şi permite astfel o depolarizare mai rapidă pînă la nivelul de descărcare şi o apropiere mai mare în timpul undei de vîrf de potenţialul de echilibru al Na^+.

Hipersensibilitatea de denervaţie [2] . Cînd un efector autonom este denervat, el devine treptat mai sensibil la agenţii chimici. Această sensibilitate este cea mai pronunţată atunci cînd organul este denervat direct prin secţionarea nervilor săi *postganglionari* (legea denervaţiei a lui Cannon). O astfel de hipersensibilitate de denervaţie a fost descrisă prima oară de către Budge, care a provocat sindromul Horner la iepuri. *Sindromul Horner*, care rezultă din întreruperea inervaţiei simpatice a feţei, constă în constricţie pupilară (mioză), căderea pleoapei (ptoză) şi congestia feţei din cauza pierderii tonusului vasoconstrictor.

Deoarece inervaţia simpatică postganglionară a feţei îşi are originea în ganglionul cervical superior, care primeşte un impuls simpatic ganglionar de la fibrele din lanţul cervical, sindromul Horner poate fi provocat experimental, fie prin secţionarea lanţului cervical cu scopul întreruperii fibrelor preganglionare, fie printr-o secţiune transversală a fibrelor postganglionare care ies din ganglioni. Budge a constatat că, dacă se efectuau o secţiune preganglionară de o parte şi o secţiune postganglionară de cealaltă parte, sindromul Horner care rezulta era iniţial simetric bilateral. Cu trecerea timpului însă, pupila de partea denervată postganglionar era mai mare decît aceea de partea denervată preganglionar, iar deosebirea creştea cînd animalul era supus frigului sau unei excitaţii emoţionale. Budge nu a putut explica fenomenul pupilei paradoxale, însă astăzi se ştie că hipersensibilitatea de denervaţie faţă de adrenalina circulantă (liberată în curentul sanguin în timpul excitaţiei emoţionale) explică pupila paradoxală, ca şi o serie de fenomene similare în alte organe denervate.

Chiar şi muşchiul scheletal prezintă fenomenul hipersensibilităţii de denervare. În urma secţionării nervului motor, plăcile terminale muscu-

lare devin hipersensibile la acetilcolină. Fibrilaţia muşchiului scheletal denervat rezultă probabil din depolarizarea plăcilor terminale hipersensibile prin cantităţi foarte mici de acetilcolină circulantă sau de alte substanţe chimice excitatoare.

Un studiu cantitativ asupra hipersensibilităţii de denervaţie este prezentat în fig. 131. Răspunsul membranei nictitante la o doză standard de adrenalină a fost măsurat cîteva zile la rînd, după denervarea postganglionară de partea dreaptă. Ambele membrane nictitante au prezentat o creştere progresivă a sensibilităţii faţă de adrenalină, după cum arată răspunsurile amplificate, însă sensibilitatea a fost mult mai accentuată la membrana denervată postganglionar. În ziua a 14-a a fost extirpat ganglionul cervical superior drept şi sensibilitatea membranei respective a crescut, apropiindu-se de aceea prezentată de membrana dreaptă. Dacă denervaţia este provocată prin zdrobirea nervilor, în aşa fel încît ei să se poată regenera, hipersensibilitatea se produce, dar dispare îndată ce fibrele în curs de regenerare restabilesc conexiunile cu celule musculare.

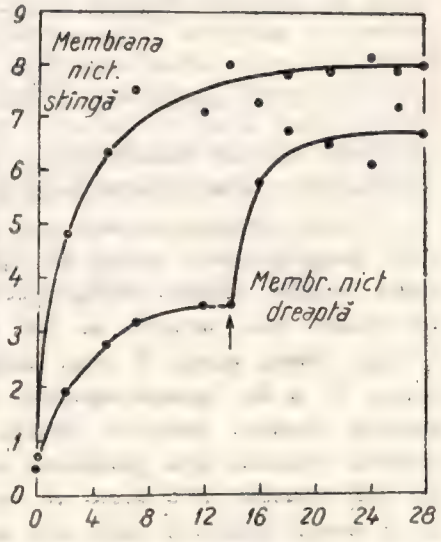


Fig. 131. — Răspunsurile contractile ale membranei nictitante denervate la adrenalină. Ordonata: amplitudinea contracţiei izotonice (cm) ca răspuns la 10 μg de adrenalină. *Abscisa:* zile după denervaţia iniţială. În ziua 0, membrana stîngă denervată postganglionar, iar cea dreaptă denervată preganglionar. În ziua a 14-a *(săgeata)*, membrana dreaptă denervată postganglionar. (După Hampel. *Amer. J. Physiol.*, 1935, *111*: 611).

Mecanismul hipersensibilităţii de denervaţie nu este lămurit. El poate fi pus în parte pe seama dispariţiei evidente din structurile denervate a enzimelor, care în mod normal inactivează mediatorul (colinesteraza sau monoaminoxidaza). Această explicaţie este în cel mai bun caz numai parţială, întrucît sensibilitatea crescută nu este specifică; membrana nictitantă denervată devine hipersensibilă nu numai la adrenalină, dar şi la acetilcolină, pilocarpină, calciu, potasiu, arterenol, tiramină şi la alte amine aromatice nefenolice.

Chirurgia sistemului nervos autonom şi hipersensibilitatea de denervaţie. Pentru a încheia acest capitol, vom da un exemplu de aplicare a

principiilor funcţionale şi anatomice conturate mai sus la o problemă clinică practică. Pentru a elimina o serie de tulburări, procedeul terapeutic constă în întreruperea chirurgicală a inervaţiei autonome a organului afectat. Simptomele acestor afecţiuni şi tehnicile chirurgicale sînt discutate detaliat de către White şi colab. [13], însă în scopul pe care ni l-am propus putem lua în discuţie numai o singură boală.

Boala Raynaud este o afecţiune vasculară periferică, caracterizată prin stări dureroase paroxistice provocate de spasme ale vaselor cutanate (de obicei, la degetele mîinilor şi picioarelor) atît de intense, încît se poate produce o gangrenă. Paroxismele sînt frecvent declanşate prin expunerea la frig sau prin *stress* emoţional. Deşi nu este sigur că spasmul vascular provine dintr-o descărcare simpatică excesivă, simpatectomia regiunilor afectate este totuşi o metodă raţională, deoarece impulsurile din fibrele simpatice reglează vasoconstricţia vaselor cutanate şi de aceea întreruperea acestor fibre măreşte fluxul sanguin din piele *.

Calea vasoconstrictoare care merge la mînă îşi are originea în neuronii preganglionari situaţi în segmentele spinale D_2 pînă la D_7; majoritatea corpilor celulari postganglionari se găsesc în ganglionul stelat, însă un număr mic, variabil, se află şi în ganglionul al doilea şi al treilea toracic. Mîna poate fi deci simpatectomizată prin ablaţia ganglionilor stelat, D_2 şi D_3. Această operaţie prezintă dezavantajul de a produce sindromul Horner, deoarece fibrele preganglionare care urcă de-a lungul lanţului simpatic spre ganglionul cervical superior sînt întrerupte. O obiecţie mai serioasă este aceea că simpatectomia mîinii este postganglionară şi că vasele denervate devin atît de sensibile la adrenalină, încît expunerile la frig sau *stress* emoţional (ambele măresc secreţia medulosuprarenală) pot declanşa accese de spasm vascular chiar mai grave decît cele care apar înaintea operaţiei.

Un procedeu mult mai eficient este simpatectomia preganglionară. Lanţul simpatic este secţionat între al treilea şi al patrulea ganglion; aceasta întrerupe fibrele preganglionare care îşi au originea în segmentele D_4 pînă la D_7 şi care urcă de-a lungul lanţului. În vederea întreruperii fibrelor ce îşi au originea în segmentul D_2 pînă la segmentul D_3, nervii segmentari sînt secţionaţi la nivelul unui punct central faţă de intrarea fibrelor postganglionare prin ramurile comunicante cenuşii. În felul acesta, nu numai că se previn consecinţele hipersensibilităţii de denervaţie, dar nu se produce nici sindromul Horner, deoarece fibrele preganglionare care trec din segmentul D_1 spre ganglionul cervical superior sînt intacte.

---

* În boala Raynaud cronică, modificările anatomice ale vaselor împiedică eventual dilataţia chiar şi în absenţa nervilor vasoconstrictori. În asemenea cazuri, simpatectomia nu are valoare. O metodă standard constă în efectuarea unui blocaj diagnostic cu procaină al ganglionului stelat. Dacă acest procedeu nu provoacă un flux sanguin crescut spre mînă, aşa cum se poate deduce din creşterea temperaturii cutanate, intervenţia chirurgicală nu este indicată.

BIBLIOGRAFIE

1. CANNON W. B. şi ROSENBLUETH A. — *Autonomic neuro-efector systems*, New York, Macmillan, 1937, XIV, 229 p.
2. CANNON W. B. şi ROSENBLUETH A. — *The supersensivity of denervated structures*, New York, Macmillan, 1949, X, 245 p.
3. DALE H. H. — *J. Pharmacol.*, 1914, *6*:147.
4. ELIASSON S., LINDGREN P. şi UVNAS B. — *Acta physiol. scand.*, 1952, *27*:18.
5. von EULER U. S. — *Noradrenaline*, Springfield Ill., Charles S. Thomas, 1955, XXI, 382 p.
6. HUTTER O. F. şi TRAUTWEIN W. — *J. gen. Physiol.*, 1956, *39*:715.
7. KUNTZ A. — *The autonomic nervous system*, Philadelphia, Lea şi Feibiger, 1953, 605 p.
8. LOEWI O. — *Pflug: Arch. Physiol.*, 1921, *189*:239.
9. LUNDBERG A. — *Acta physiol. scand.*, 1957, *40*:21.
10. MITCHELL G. A. G. — *Cardiovascular innervation*, Edinburgh, E. şi S. Livingstone Ltd., 1956, XII, 356 p.
11. MITCHELL G. A. G. — *Anatomy of the autonomic nervous system*, Edinburg, E. şi S. Livingstone, Ltd., 1953, XVI, 356 p.
12. MORGAN M. W., Jr. şi OLMSTEAD J. M. D., WATROUS W. G. — *Amer. J. Physiol.*, 1940, *128*:588.
13. WHITE J. C., SMITHWICK R. H. şi SIMEONE F. A. — *The autonomic nervous system*, New York, Macmillan, 1952, XXII, 569 p.
14. WOODBURY J. W. şi BRADY A. J. — *Science*, 1956, *123*:100.

Capitolul al 10-lea

Controlul superior al structurilor autonome
Hipotalamusul

Harry D. Patton

Organizarea anatomică a hipotalamusului

Reglarea temperaturii corpului

Reglarea echilibrului hidric

Neurosecreţia
Reglarea secreţiei de hormon antidiuretic
Aportul de apă

Secreţia de ocitocină

Reglarea funcţiei adenohipofizare

Sistemul portal hipotalamohipofizar
Hormonul adrenocorticotrop
Secreţia de gonadotrofină
Secreţia de tireotrofină
Secreţia de prolactină
Secreţia hormonului de creştere

Reglarea aportului de hrană

Reglarea acidităţii gastrice
Reglarea cardiovasculară în stările de frică şi furie şi în timpul exerciţiului fizic

Edemul pulmonar

În capitolul precedent s-a arătat că organele viscerale, glandele şi vasele sanguine — structuri importante pentru menţinerea unui mediu intern constant (homeostazie) — sînt reglate de către sistemul nervos autonom. Neuronii autonomi preganglionari sînt menţinuţi într-o stare de activitate continuă, dar cantitativ variabilă, prin impulsuri. Unele din aceste impulsuri au o origine segmentară (rădăcinile posterioare), altele îşi au originea în structurile supraspinale şi coboară în nevrax pentru a atinge nivelurile sistemului autonom.

Anumite indicaţii asupra rolului corespunzător porţiunilor autonome supraspinale în contrast cu controlul segmental al porţiunilor autonome spinale (simpatic şi parasimpatic sacral) pot fi obţinute prin studierea

reflexelor autonome la animalele supuse secționării transversale a nevraxului la diferite niveluri. După ce măduva spinării a fost secționată transversal, de exemplu deasupra nivelului D_1, porțiunile autonome spinale sînt reglate exclusiv prin impulsuri segmentare. Consecința imediată a unei asemenea secțiuni transversale este profunda diminuare a tuturor reflexelor autonome [54], care decurge paralel cu diminuarea reflexelor somatice (șoc spinal). Presiunea sanguină scade brusc, datorită unei scăderi a descărcării simpatice în vasele viscerale și unei diminuări consecutive a rezistenței periferice față de flux*. Nu există o reglare a temperaturii, transpirația este absentă, iar temperatura corpului se modifică tinzînd spre cea a mediului. Vezica urinară și intestinele sînt paralizate, iar reflexele sexuale (erecția și ejaculația) sînt abolite.

După cîteva săptămîni, șocul spinal diminuă și reflexele segmentare autonome reapar. Presiunea sanguină crește de la nivelurile joase, tipice perioadei șocului spinal și oscilează ca răspuns la excitația pielii. (Totuși lipsește în mod permanent vasoconstricția de adaptare care previne în mod normal hipotensiunea de gravitație, atunci cînd corpul este deplasat din poziție orizontală în poziție verticală, deoarece căile spinale care stabilesc conexiuni între receptorii presori din cîrja aortică și sinusul carotidian, și sistemul simpatic sînt secționate). În același timp reapar urme ale mecanismelor de reglare a temperaturii; transpirația revine, iar excitația pielii poate provoca în mod supărător o transpirație abundentă. Introducerea unei extremități în apă rece provoacă vasoconstricția membrului controlateral și, invers, încălzirea unui membru este urmată de vasodilatația celuilalt. Cu toate acestea, chiar după lungi perioade de restabilire, reglarea temperaturii rămîne lentă, iar adaptările, coordonate în mod lent, ale vaselor sanguine, ale glandelor sudoripare, ale mușchilor pilomotori și scheletici, care fac ca temperatura normală a corpului mamiferelor să fie independentă de temperatura mediului, nu se mai redobîndesc niciodată. În mod similar, micțiunea, defecația și reflexele sexuale revin și pot fi provocate prin excitația pielii coapsei sau organelor genitale. Totuși micțiunea bolnavilor paraplegici nu reușește deseori să evacueze complet vezica urinară. Chiar dacă nu am cunoaște efectele acute ale șocului spinal, se poate conchide că arcurile reflexe autonome depind într-o foarte mare măsură de impulsurile supraspinale.

Contribuția structurilor bulbare la reglarea reflexelor autonome poate fi dedusă din cercetările făcute pe preparate decerebrate la care trunchiul cerebral este secționat la nivelul intercolicular. Asemenea preparate supraviețuiesc rareori mai mult de cîteva săptămîni (și atunci numai dacă sînt îngrijite foarte conștiincios după operație), astfel că se pot cerceta exclusiv efectele acute ale întreruperii căilor suprabulbare**.

Starea reflexelor autonome la astfel de preparate este în general asemănătoare cu aceea a preparatului spinal. Reglarea temperaturii este deficitară, iar temperatura corpului prezintă fluctuații în strînsă dependență cu temperatura mediului. O diferență importantă este totuși aceea că presiunea sîngelui arterial se menține oarecum normală la animalele decere-

---

* Reglarea frecvenței cardiace se menține, deoarece este în mare măsură dirijată de către impulsurile vagale.

** Pot fi obținute preparate decerebrate „cronice" care să supraviețuiască o lună și mai mult, dacă hipofiza și o porțiune mică izolată a hipotalamusului supraiacent sînt lăsate intacte [4].

brate, în contrast cu hipotensiunea profundă a animalului spinal. Mai mult încă, atît vasele cordului, cît şi cele ale viscerelor, răspund în mod adecvat la modificările de postură, astfel că presiunea de irigare rămîne constantă, indiferent de modificările poziţiei corpului în spaţiu. Păstrarea acestor răspunsuri se datorează integrităţii centrilor bulbari vasomotori şi cardioreglatori şi impulsurilor lor aferente pe calea nervilor cranieni, al 9-lea (sinusul carotidian) şi al 10-lea (arcul aortic). Pragul reflexului de micţiune este scăzut la pisica decerebrată, ceea ce constituie un exemplu de eliberare a funcţiei reflexe de sub inhibiţia supracoliculară. Totuşi centrul eliberat este în punte, iar în nici un caz în bulb (vezi capitolul al 47-lea).

În sfîrşit, dacă secţiunea test este executată la un nivel mai ridicat prin ablaţia cortexului cerebral, funcţia autonomă reziduală ne oferă unele indicaţii asupra participării corespunzătoare a structurilor trunchiului cerebral supracolicular la reglarea funcţiei autonome. Pisicile şi cîinii supravieţuiesc decorticării într-un chip surprinzător şi sănătatea lor poate fi menţinută lungi perioade de timp. Presiunea sanguină se menţine în mod satisfăcător, reglarea temperaturii este normală, iar vezica urinară, intestinele şi funcţiile sexuale sînt, în esenţă, cele ale animalului intact.

Întreaga proporţie a reactivităţii autonome a preparatului decorticat se poate observa atunci cînd se aplică un stimul uşor, ca de exemplu o uşoară ciupire a pielii. O astfel de excitaţie produce o comportare paroxistică ce a fost numită de către Cannon şi Bard, din cauză că simulează turbarea, „pseudoturbare". Pseudoturbarea reprezintă un tip de reacţie coordonată cu mai multe componente, care se produce prin intermediul porţiunilor autonome (în primul rînd simpatice). Astfel, pe lîngă atitudinile somatice de furie (arcuire a spinării, scuipare, mîrîit şi scoaterea ghearelor), animalul decorticat la care s-a provocat „pseudoturbarea" prezintă şi piloerecţie, dilataţie pupilară, tahicardie şi presiune sanguină ridicată. Într-un contrast izbitor, preparatul decerebrat nu are niciodată o astfel de comportare explozivă *.

Întreaga semnificaţie a „pseudoturbării" este discutată în capitolul al 22-lea; în momentul de faţă este necesar să accentuăm numai că prezenţa „pseudoturbării" în cazul preparatului decorticat şi absenţa ei la animalul decerebrat arată că structurile situate între cortex şi mezencefal influenţează puternic, prin intermediul conexiunilor descendente, trunchiul cerebral inferior şi centrii spinali autonomi. Mai mult încă, acest control este bine integrat, astfel încît descărcările în ambele căi, autonomă şi somatică, sînt îmbinate într-un tip eficace de comportare. Acest centru de integrare se găseşte în hipotalamus.

Înainte şi după descoperirea rolului său în „pseudoturbare" hipotalamusul a fost supus unor leziuni focale şi excitaţiei focale. Rezultatele acestor experienţe arată că diferitele zone hipotalamice reprezintă părţi importante ale multora din mecanismele de reglare viscerală care menţin constanţa mediului intern. Restul acestui capitol este consacrat unui rezumat al acestor funcţiuni.

---

* Ca răspuns la stimuli nociceptivi intenşi, pisicile decerebrate cronice prezintă unele fragmente de comportament afectiv, de exemplu vocalizarea, scoaterea ghearelor, mişcări de alergare, precum şi accelerarea pulsului şi respiraţiei. Răspunsurile sînt foarte puţin coordonate, iar pragul de provocare a lor este ridicat [4].

Organizarea anatomică a hipotalamusului. Hipotalamusul (fig. 132) se compune din acele formaţii ale pereţilor şi planşeului celui de-al treilea ventricul care se întind de la o poziţie uşor rostrală în raport cu chiasma optică, caudal faţă de corpii mamilari. Talamusul şi subtalamusul limitează hipotalamusul în partea dorsală. Pe suprafaţa sa anterioară hipotalamusul are conexiuni cu hipofiza printr-un fascicul de fibre nervoase subţiri, care îşi au originea în nucleii hipotalamici şi apoi trec prin eminenţa mediană

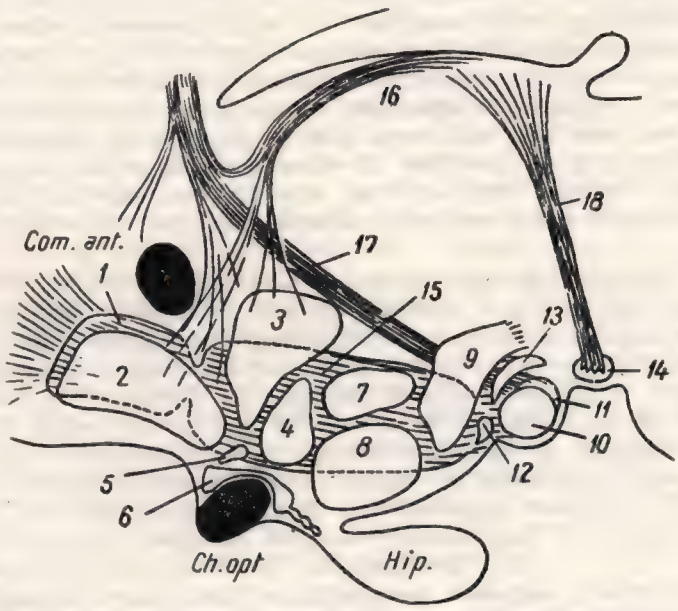


Fig. 132. — Diagramă prezentînd în plan sagital poziţiile relative ale nucleilor hipotalamici în creierul tipic de mamifer. Legătura lor cu fornixul, *stria habenularis* şi *fasciculus retroflexus. Com. ant.* — comisura anterioară; *Ch. opt.* — chiasma optică; *Hip.* — hipofiza; *1* — nucleul preoptic lateral (străbătut de către fasciculul prozencefalic median); *2* — nucleul preoptic median; *3* — nucleul paraventricular; *4* — zona hipotalamică anterioară; *5* — nucleul suprachiasmatic; *6* — nucleul supraoptic; *7* — nucleul hipotalamic posteromedian; *8* — nucleul hipotalamic anteromedian; *9* — nucleul hipotalamic posterior; *10* — corpul mamilar median; *11* — corpul mamilar lateral; *12* — nucleul premamilar; *13* — nucleul supramamilar; *14* — nucleul interpeduncular (un element mezencefalic în care se termină *fasciculus retroflexus); 15* — nucleul hipotalamic lateral (pătruns de fasciculul prozencefalic median); *16 — stria habelunaris; 17* — Fornixul; *18 — fasciculus retroflexus* Meynert (calea habenulopedunculară). (Din LeGros Clark şi colab., *The hypothalamus,* Londra, Oliver and Boyd, 1938).

şi trunchiul infundibular în lobul posterior al hipofizei. O mare parte din substanţa hipotalamusului se compune din celule mici dispuse în mod difuz, iar nu în grupe nucleare evidente. Cu toate acestea, pot fi definite următoarele regiuni şi nuclee, unele delimitate în mod mai clar decît cele-

lalte: 1) regiunea anterioară, care cuprinde nucleii preoptic, supraoptic şi paraventricular; 2) regiunea mediană, care cuprinde nucleii tuberali şi masele nucleare laterale şi 3) regiunea posterioară, care cuprinde nucleii hipotalamici posteriori şi corpii mamilari.

Numeroase căi aferente pătrund în hipotalamus; ele cuprind: 1) *fasciculul median prozencefalic*, care îşi are originea în zonele anteromediane ale rinencefalului şi este distribuit la regiunea preoptică şi nucleii hipotalamici laterali şi mamilar lateral; 2) *fornixul*, care face conexiunea hipocampusului cu corpii mamilari; 3) *stria terminalis*, care face conexiunea nucleilor amigdalieni cu regiunile preoptică şi hipotalamică anterioară; 4) *pedunculul mamilar*, care transmite impulsurile care se ridică din structurile spinale şi tegmentale şi ajung în corpul mamilar lateral; 5) numeroase alte căi, mai puţin definite, care leagă hipotalamusul cu cortexul frontal, *globus pallidus* şi talamusul. Ramurile căii optice, care se termină în nucleii supraoptic şi anteromedian, au fost de asemenea descrise şi implicate în reglarea retiniană a funcţiei hipotalamice şi hipofizare.

Căile eferente cuprind: 1) *calea mamilotalamică a lui Vicq d'Azyr*. Această cale leagă corpul mamilar median cu nucleii talamici anteriori, care se proiectează în cortexul circumvoluţiei cingulare *(gyrus cinguli)*; 2) *calea mamilotegmentală* pleacă de la corpii mamilari mediani şi ajunge la structurile reticulare laterale şi mediane din tegment; 3) *sistemul periventricular* îşi are originea în special în nucleii supraoptic posterior şi tuberal, şi coboară în substanţa cenuşie periventriculară. Unele fibre ale acestui sistem se termină în nucleul talamic posteromedian; altele inervează nucleii reticulari tegmentali ai mezencefalului; dar cele mai multe pătrund în fasciculul longitudinal posterior. Se crede că această cale inervează prin releuri nucleii parasimpatici ai trunchiului cerebral, precum şi neuronii spinali simpatici preganglionari. De asemenea sînt probe că există o cale descendentă, aşezată posterolateral, care duce de la hipotalamus la nivelurile spinale; 4) *calea hipotalamohipofizară* duce de la nucleii supraoptici la lobul posterior al hipofizei. Unele fibre îşi au originea în nucleii paraventriculari. Rolul acestei căi în reglarea metabolismului apei este discutat mai jos. Fascicule fibroase care, pornind de la nucleii tuberali, pătrund în lobul posterior, au fost de asemenea descrise.

Reglarea temperaturii corpului [50]. S-a scos în evidenţă mai înainte faptul că animalele supuse unei secţionări transversale a trunchiului cerebral sub nivelul hipotalamusului devin poikilotermice. Funcţia termoreglatoare a hipotalamusului este şi mai evident decelată, atunci cînd se distrug segmente fine hipotalamice în mod experimental la animalele intacte în rest.

O distrugere discretă sau excitarea hipotalamusului (sau a oricărei alte structuri subcorticale) se realizează cu ajutorul aparatului stereotaxic inventat de Horsley şi Clarke. Acest aparat se compune dintr-un cadru pe care se mişcă un purtător de electrod şi care se fixează strîns de capul animalului prin nişte bare care intră în urechi şi prin cîrlige care se adaptează la maxilarul superior şi la marginea inferioară a orbitei. Acest cadru este calibrat în milimetri în toate trei planurile de mişcare: anteroposterior, lateral şi vertical. Pentru a calibra instrumentul pentru o specie dată, se introduc fire în creier la coordonate măsurate în fiecare din cele trei planuri. Animalul este apoi sacrificat şi se efectuează secţionări de creier în serie. Prin măsurători efectuate asupra secţiunilor, de la distanţa dintre orificiile făcute de către firele de referinţă şi o structură subcorticală oarecare,

obținem coordonatele structurii. Folosind aceste coordonate, se poate introduce cu precizie vîrful neizolat al unui electrod izolat în structura dorită, producînd numai un minim de leziuni în structurile supraiacente. Excitația poate fi atunci realizată prin metode convenționale. Pentru a provoca o leziune, se determină trecerea unui curent direct prin vîrful electrodului (pozitiv), prin creier și printr-un electrod difuz (negativ) aplicat pe piele. Densitatea ridicată a curentului de la vîrful mic, neizolat, al electrodului provoacă distrugerea electrolitică locală a țesutului în zona înconjurătoare. Proporțiile leziunii variază cu intensitatea și durata curentului.

Influența leziunilor hipotalamice discrete asupra reglării temperaturii variază în raport cu localizarea lor. Leziunile din hipotalamusul rostral (la nivelul chiasmei optice și al comisurii anterioare), mai ales în segmentele sale laterale, face ca animalul să fie incapabil să-și regleze temperatura într-un mediu cald, deși el poate să-și mențină temperatura normală a corpului într-un mediu rece. Într-adevăr, deficitul consecutiv distrugerii hipotalamusului rostral este atît de profund, încît deseori se produce moartea prin hipertermie, dacă animalul este ținut la temperatura camerei. În mod similar, hipertermia la om, precum și incapacitatea de a se adapta la mediul cald au fost descrise ca fiind consecutive leziunilor hipotalamice anterioare, datorite tumorilor sau infarctelor [14, 61]. Tulburările pot fi explicate prin funcționarea necorespunzătoare a mecanismelor de pierdere a căldurii care, în mod normal, sînt activate prin expunerea într-un mediu cald. La om, aceste mecanisme sînt în primul rînd vasodilatația cutanată, care mărește iradiația căldurii în mediu și transpirația, care scade temperatura corpului prin răcire în urma evaporării. La animalele cu blană, de exemplu la cîine și pisică, polipneea constituie un mijloc important de pierdere a căldurii. Consecutiv distrugerii hipotalamusului rostral, aceste modificări de adaptare nu se produc cînd temperatura mediului este ridicată, astfel că temperatura corpului crește.

Cînd leziunile sînt situate în porțiunea caudală a hipotalamusului, posterolaterală față de corpii mamilari, capacitatea animalului de a-și menține temperatura normală a corpului fie într-un mediu cald, fie într-un mediu rece este grav slăbită; astfel de preparate sînt în esență poikilotermice. Este probabil că la ele mecanismele de pierdere a căldurii nu mai funcționează din cauză că leziunile întrerup căile care pleacă din *centrii de pierdere a căldurii*, situați rostral și că neputința reglării temperaturii corpului față de frig provine din distrugerea unui *centru de producere și de menținere a căldurii*, situat caudal. La animalele normale, expunerea la frig provoacă vasoconstricție cutanată, tremurături, piloerecție și o secreție sporită de epinefrină — toate acestea reprezentînd mecanisme care tind să mărească cantitatea de căldură din corp și să prevină răcirea excesivă. Epinefrina și tremurăturile acționează prin creșterea metabolismului și în acest fel prin mărirea producției de căldură, în timp ce piloerecția* și vasoconstricția păstrează căldura corpului prin mărirea izolării superficiale. Consecutiv leziunilor hipotalamice posterioare, aceste mecanisme de adaptare sînt defectuoase, iar atunci cînd este frig, temperatura corpului tinde spre temperatura mediului.

---

* Zbîrlirea părului corpului pentru a capta un strat izolator de aer staționar reprezintă la animalele cu blană un important mijloc de păstrare a căldurii. La om, piloerecția nu are o funcție termoreglatoare, ci persistă ca un vestigiu sub forma de „piele de găină".

În cazuri excepționale, reglarea în raport cu căldura și frigul poate fi disociată, consecutiv unor leziuni ale hipotalamusului posterior. Un exemplu este ilustrat în fig. 133. În contrast cu cîinele normal (*46*), care tremură puternic și își menține temperatura normală a corpului atunci cînd este expus la frig, cîinele 28, care are leziuni hipotalamice posterioare, nu reușește să tremure și este supus unei hipotermii intense (graficul din stînga). Totuși, atunci cînd este expus într-un mediu cald, cîinele

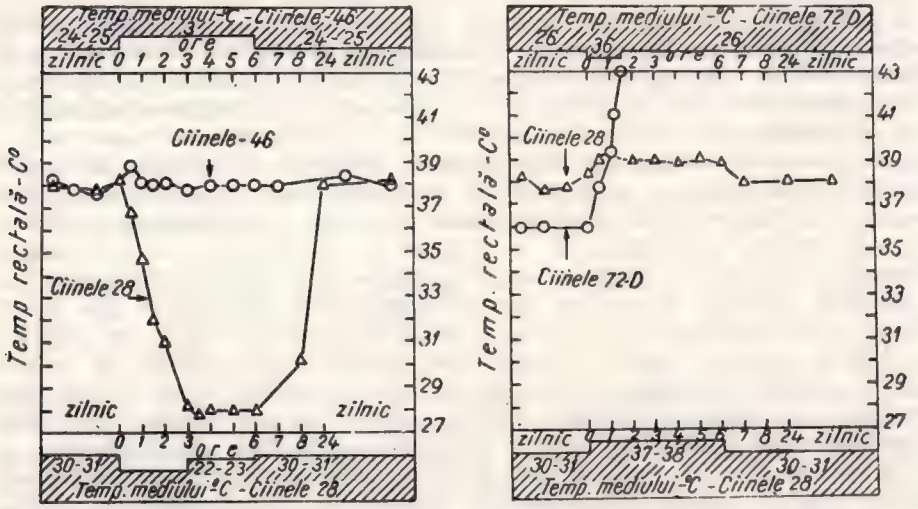


Fig. 133. — Efectul leziunilor hipotalamice asupra reglării temperaturii la cîini. Cîinele *46*, animal intact; cîinele *28*, cu leziuni ale hipotalamusului posterior; cîinele *72-D*, leziuni ale hipotalamusului rostral. Liniile punctate care unesc punctele indică: la stînga — tremurarea; la dreapta — polipneea. (După Keller, *Phys. Therap. Rev.*, 1950, *30*: 511).

28 respiră mai frecvent și prezintă numai o temperatură ușor ridicată a corpului, în contrast cu cîinele 72-D care are leziuni hipotalamice rostrale. Acesta din urmă a devenit în mod vădit hipertermic fără să prezinte polipnee, numai după o expunere de scurtă durată într-un mediu încălzit (graficul din dreapta).

Rolul structurilor hipotalamice în producerea răspunsurilor de termoreglare este demonstrat de asemenea și prin experiențe de excitare. La animalele neanesteziate, excitația electrică prin electrozi implantați în mod permanent în hipotalamusul rostral (la nivelul chiasmei optice și a comisurii anterioare) provoacă polipneea și vasodilația cutanată, avînd ca rezultat scăderea temperaturii corpului, în special atunci cînd animalul se găsește într-un mediu rece [2]. Tremurătura produsă de frig este inhibată prin excitarea hipotalamusului rostral, însă expunerea la frig mărește pragul electric de provocare a polipneei și vasolidatației. Aceste ultime observații sugerează existența unor conexiuni reciproce între centrii de pierdere și cei de producere a căldurii. Pe de altă parte, excitarea hipotalamusului posterior (în regiunea tuberală dintre fornix și calea mamilotalamică) provoacă un tremur muscular care se aseamănă cu tremurătura [7].

Astfel devine evident faptul că hipotalamusul conține doi centri de termoreglare opuși unul altuia, care, prin conexiunile lor descendente, provoacă descărcări nervoase coordonate și integrate, în structurile care contribuie la menținerea temperaturii constante a corpului. La animalul intact, acești doi centri acționează în mod reciproc unul față de celălalt. Cînd temperatura mediului se mărește, iar temperatura corpului începe să crească, centrii de pierdere ai căldurii, situați în partea anterioară, sînt activați și este prevenită supraîncălzirea. În mod similar, temperaturi scăzute ale mediului activează centrul de păstrare și producere a căldurii, situat în partea posterioară, iar tremurarea, piloerecția, vasoconstricția și secreția de epinefrină combat răcirea excesivă a corpului. Centrii hipotalamici au fost asemănați cu un termostat care acționează în mod automat pentru a preveni fluctuațiile mari ale temperaturii corpului.

Un termostat necesită un mecanism de recepție în vederea înregistrării temperaturii, precum și un mecanism de execuție pentru a produce reglarea adecvată. În ceea ce privește termostatul hipotalamic, acesta este prevăzut cu două mecanisme receptoare: 1) termoreceptori cutanați, la care viteza de descărcare variază în raport cu modificările temperaturii pielii și care trimit, probabil, impulsuri în centrii termoreglatori hipotalamici și 2) receptori situați central și care răspund la modificări ale temperaturii interne, în special a celei intracraniene. Proprietățile termoreceptorilor cutanați au fost studiate prin procedeele de înregistrare a unei singure unități [32, 62] și sînt descrise amănunțit în capitolul al 13-lea. Termoreceptorii sînt clasificați ca receptori de căldură sau de frig, în conformitate cu zonele de temperatură care provoacă descărcarea lor. Se poate presupune că mesajele transmise de termoreceptori ajung la centrii termoreglatori hipotalamici, unde ei produc acțiunile reciproce adecvate, adică impulsurile, care își au originea în receptorii pentru frig, excită centrul de producere și păstrare a căldurii situat în hipotalamusul caudal și inhibează centrul de pierdere a căldurii situat în hipotalamusul rostral; impulsurile emise de receptorii de căldură exercită acțiunea inversă asupra centrilor hipotalamici. În plus, mesajele emise de termoreceptori intră, propabil, în alte căi ascendente care duc la talamus și cortex și constituie baza senzației conștiente de temperatură, care dă indicații comportamentului complex de adaptare, ca de exemplu căutarea unui mediu ambiant mai favorabil (adăpost, umbră etc.).

Existența termoreceptorilor situați central se sprijină de asemenea pe o documentație bogată. Prin încălzirea sîngelui carotidian, care pătrunde în regiunea capului, se produce transpirație, polipnee și vasodilatație, chiar dacă temperatura pielii (cu excepția pielii capului) nu este modificată prin acest procedeu. În mod asemănător, răcirea sîngelui carotidian produce vasoconstricție, piloerecție și frison. Faptul că regiunile termosensibile sînt cuprinse în hipotalamus (și sînt de fapt coextensive cu centrii termoreglatori) este arătat prin experiențele în care încălzirea locală a hipotalamusului rostral prin diatermie a produs transpirație, polipnee și vasodilatație (vezi capitolul al 49-lea pentru continuarea descrierii). O astfel de încălzire locală nu influențează temperatura pielii sau a corpului: într-adevăr, polipneea inoportună și transpirația au putut fi provocate prin încălzirea hipotalamusului, atunci cînd temperatura corpului era sub normal (35°C). Prin urmare, se poate trage concluzia că centrii

termoreglatori sînt în mod direct sensibili la temperatură şi că variază în ceea ce priveşte activitatea în conformitate cu temperatura sîngelui care îi irigă.

Rolurile respective ale receptorilor cutanaţi (sensibili la temperatura pielii) şi al receptorilor centrali (sensibili la temperatura interiorului corpului) în producerea şi controlul funcţiunilor de termoreglare nu sînt în întregime clare [6, 36]. Magoun şi colab. [38] au socotit necesar să ridice temperatura hipotalamică la niveluri febrile (104,5—109°F) pentru a provoca polipneea şi transpiraţia, fapt care presupune că receptorii centrali reprezintă mai degrabă un mecanism brut de protecţie. Pe de altă parte, date recente, obţinute prin experienţe făcute asupra oamenilor, sugerează că secreţia sudorală este în raport mult mai strîns cu temperatura interioară decît cu temperatura pielii [6]. Studiile făcute de Carlson [11] arată că atît receptorii cutanaţi, cît şi cei centrali contribuie la activarea frisonului provocat prin expunerea la frig.

Reglarea echilibrului hidric [18]. S-a menţionat mai sus că un fascicul important de fibre demielinizate îşi are originea în celulele nucleilor supraoptic şi paraventricular şi traversează eminenţa mediană şi tija hipofizară pentru a se termina în lobul posterior al hipofizei. Această cale hipotalamohipofizară este esenţială pentru formarea şi emiterea hormonilor hipofizari posteriori, dintre care cel mai important este *hormonul antidiuretic* (ADH) *. Funcţia lui este descrisă în mod amănunţit în capitolul al 39-lea şi al 52-lea. Pe scurt, hormonul antidiuretic accelerează reabsorbţia apei din lichidul tubilor renali în curentul sanguin şi în acest mod limitează cantitatea de apă pierdută din rezervele corpului prin urină. Considerînd ceilalţi factori ca fiind constanţi, volumul urinar este în raport invers cu cantitatea de hormon antidiuretic din sîngele care ajunge la rinichi. Secreţia de hormon antidiuretic depinde de integritatea căii hipotalamohipofizare. Leziunea sistemului la nivelul nucleului supraoptic sau în traiectul său prin eminenţa mediană şi tija hipofizară, sau distrugerea hipofizei posterioare însăşi provoacă *diabetul insipid*, boală în care se secretă cantităţi extrem de mari de urină diluată (poliurie). Excesiva pierdere de apă prin urină (pînă la 20 de litri zilnic la om) are ca efect o sete excesivă şi ingestia de mari cantităţi de apă (polidipsie); bolnavul este un adevărat apeduct şi cheltuieşte cea mai mare parte din timpul în care este treaz mergînd de la sursa de apă la W.C. şi din nou înapoi.

Dependenţa secreţiei de hormon antidiuretic de sistemul hipotalamohipofizar a fost demonstrată experimental şi prin excitaţie. La iepuri, Harris [30] a constatat că excitaţia electrică prin electrozi implantaţi în mod permanent pe traiect a provocat o secreţie de hormon antidiuretic sufi-

---

* Datorită proprietăţilor sale vasoconstrictoare, hormonul antidiuretic este denumit şi vasopresină. În hipofiza posterioară a mamiferelor au fost identificate două vasopresine: arginin-vasopresina şi lizin-vasopresina (în hipofiza de porc). Ambele sînt octopeptizi cu următoarea structură chimică:

a) Arginin-vasopresina: cisteină, tirozină, fenilalanină, glutamină, asparagină, cisteină, prolină, arginină, glutamină;

b) Lizin-vasopresina: cisteină, tirozină, fenilalanină, glutamină, asparagină, cisteină, prolină, lizină, glutamină.

Deşi diferenţa de structură între cele două vasopresine este neînsemnată, lizin-vasopresina posedă acţiuni antidiuretice şi vasculare mai slabe decît arginin-vasopresina (nota Editurii medicale).

cientă pentru a bloca diureza produsă printr-o cantitate de apă administrată anterior pe cale bucală.

Neurosecreția. La majoritatea sistemelor secretoare reglate pe cale nervoasă (ca de exemplu glandele salivare, glandele sudoripare și medulosuprarenala), fibrele nervoase se termină în celule glandulare ; impulsurile nervoase generează procesul secretor în celulele glandulare. Neurohipofiza constituie o excepție de la acest dispozitiv. În afară de elementele de susținere, lobul posterior este relativ sărac în celule, masa sa fiind în mare măsură compusă din terminații ale căii hipotalamohipofizare. La unele specii, fibrele terminale sînt așezate în șiruri paralele (palisade) în strînsă relație cu țesutul conjunctiv foarte vascularizat al trabeculelor [8].

Astfel fibrele căii hipotalamohipofizare nu inervează o formație particulară, ci se termină brusc lîngă vasele sanguine. Această situație încurcată a fost lămurită prin descoperirea lui Bargmann [5] că cromhematoxilina (colorantul Gömöri), utilizat pentru secțiunile din hipofiza posterioară, colorează în mod selectiv o materie amorfă despre care se crede a fi produsul secretor al neurohipofizei sau o substanță de bază de care este fixat hormonul activ. Această substanță a fost constatată într-o concentrație mare în jurul terminațiilor nervoase ale palisadelor, precum și de-a lungul întinderii totale a căii hipotalamohipofizare și în interiorul celulelor nucleilor supraoptic și paraventricular. Lipsa apei, despre care se știe că mărește secreția hormonului antidiuretic (vezi mai jos), provoacă o reducere a cantității de substanță colorabilă prin colorantul Gömöri, care este prezentă, mai ales în neurohipofiză dar și în corpurile celulare din nucleul supraoptic și paraventricular. De aceea s-a presupus că nucleii paraventriculari și supraoptic sînt compuși din celule *neurosecretoare* capabile să elaboreze hormonul antidiuretic care apoi se răspîndește în jos sau în jurul axonilor pînă la terminații, pentru a fi depozitat în hipofiza posterioară. Relația exactă dintre activitatea electrică a acestor celule și formarea și emiterea hormonului antidiuretic nu este încă cunoscută.

Reglarea secreției de hormon antidiuretic. Excreția renală de apă este într-o relație foarte strînsă cu rezervele de apă ale corpului. Ingestia unor mari cantități de apă duce la o reducere promptă a absorbției apei în tubi și la diureza consecutivă. Pe de altă parte, lipsa apei provoacă reabsorbția accelerată a apei și o urină redusă și concentrată. Această reglare homeostatică, care tinde să mențină constante rezervele de apă și presiunea osmotică a sîngelui, este realizată prin modificări ale secreției de hormon antidiuretic în concordanță cu presiunea osmotică a sîngelui. Prin injectarea intracarotidiană de soluții hipertonice, se stimulează eliberarea de hormon antidiuretic, astfel că rinichii reabsorb mai multă apă. Cînd sîngele carotidian devine hipotonic, secreția de hormon antidiuretic scade și apare diureza. Aceste modificări dispar, dacă se leagă artera carotidă internă. Prin urmare, undeva în interiorul cavității craniene există niște celule (posibil cele ale nucleilor supraoptic și supraventricular), care sînt *osmoreceptoare* și care conțin un mecanism de reglare automată a secreției de hormon antidiuretic și prin urmare a excreției apei, în conformitate cu necesitățile corpului [59].

Totuși trebuie să mai existe și alte mecanisme decît osmoreceptorii pentru reglarea secreției de hormon antidiuretic, întrucît reducerea volumului total extracelular, de exemplu prin hemoragie, mărește nivelul

hormonului antidiuretic şi provoacă oligurie. Invers, mărirea volumului extracelular prin transfuzii de soluţii izotonice duce la diureză. Aceste fapte au dus la postularea existenţei unor „receptori de volum" care răspund la creşterea volumului plasmatic şi inhibează în mod reflex secreţia de hormon antidiuretic. S-au sugerat cîteva sedii posibile pentru aceşti receptori de volum ipotetici; o discuţie completă a problemei este dată în capitolul al 40-lea.

Aportul de apă. Avînd în vedere rolul important al hipotalamusului în reglarea metabolismului apei, aproape că nu este deloc surprinzător că acest organ participă şi la reglarea aportului de apă. O astfel de funcţiune este indicată de experienţele lui Andersson şi McCann [3], care au excitat hipotalamusul caprelor cu ajutorul unor electrozi implantaţi în mod permanent. Excitarea regiunii dintre coloanele fornixului şi calea mamilotalamică a provocat o polidipsie suficientă pentru a produce o suprahidratare pînă la 40% din greutatea corpului, precum şi diluţia lichidului renal şi poliurie. Microinjecţiile cu soluţie salină hipertonică, făcute în aceleaşi regiuni, au provocat de asemenea polidipsie, răspuns care sugerează (fără a dovedi) că neuronii responsabili (ca şi osmoreceptorii hipotalamohipofizari) sînt sensibili la presiunea osmotică a lichidelor corpului.

Secreţia de ocitocină. În afară de hormonul antidiuretic, glanda pituitară posterioară mai elaborează un hormon, ocitocina, care provoacă: 1) contracţia puternică a uterului gravid sau în oestru şi 2) eliminarea de lapte din glanda mamară în lactaţie. Excitaţia electrică a căii hipofizare supraoptice produce liberarea de ocitocină, aşa cum se poate măsura prin răspunsurile atît ale uterului în oestru, cît şi ale glandei mamare aflată în lactaţie [13, 30]. Problema stimulilor naturali care declanşează liberarea de ocitocină nu este în întregime lămurită. În cazul lactaţiei, iritaţia senzorială a mameloanelor, care survine în timpul suptului, constituie probabil stimulul adecvat. Participarea ocitocinei la producerea travaliului spontan este controversată; în orice caz, nu există nici o dovadă concludentă că acest hormon este liberat în actul naşterii.

Reglarea funcţiei adenohipofizare [31]. Deşi este bine stabilit că lobul posterior al hipofizei primeşte fibre nervoase de la hipotalamus, nu s-a putut demonstra în mod convingător că lobul anterior al hipofizei este inervat într-un mod asemănător, deşi s-au făcut cercetări repetate în această problemă. Cu toate acestea există numeroase dovezi că sistemul nervos central, în special hipotalamusul, joacă un anumit rol în dirijarea secreţiei adenohipofizare. Deoarece nu există conexiuni nervoase directe care să poată mijloci acest control, s-a postulat că unele grupe celulare hipotalamice elaborează mediatori chimici care ajung la adenohipofiză pe calea curentului sanguin şi stimulează producerea şi liberarea hormonilor. Asemenea celule hipotalamice sînt deci celule neurosecretoare.

Sistemul portal hipotalamohipofizar [25]. Deşi hipotalamusul şi adenohipofiza nu sînt în conexiune nervoasă, ele sînt unite într-un sistem vascular special despre care se crede că transmite agenţi umorali de la hipotalamus la glanda pituitară. Carotida internă şi artera comunicantă posterioară formează un plex vascular bogat pe suprafaţa eminenţei mediane. De la acest plex pornesc zeci de mii de bucle capilare care se arcuiesc în interiorul eminenţei mediane, unde sînt strîns legate de axonii neurosecretori. Buclele capilare se îmbină apoi în nişte trunchiuri mari

care merg în jos de-a lungul tijei hipofizare şi se varsă în sinusoidele adenohipofizei. Alte ramuri ale carotidelor interne pătrund în hipofiză într-un mod mai direct. Sistemul portal este ilustrat în fig. 585 (capitolul al 52-lea).

Harris [30] este de părere că o conexiune vasculară cu hipotalamusul este esenţială pentru funcţiile secretoare ale hipofizei. Secţionarea tijei hipofizare (şi în consecinţă a vaselor portale) nu produce nici un efect permanent asupra funcţiei adenohipofizare [57]. După Harris, această funcţiune se reface, deoarece vasele portale secţionate se regenerează rapid. Totuşi, dacă regenerarea este împiedicată prin inserarea unei bariere de hîrtie între baza creierului şi hipofiza descentralizată sau dacă glanda este transplantată într-un loc îndepărtat, se produc simptome de deficienţă hipofizară (încetarea creşterii şi a gonadelor, atrofie gonadală, adrenocorticală şi tiroidiană). Acest lucru este interpretat în sensul că transplantele hipofizare descrise mai sus, deşi sînt histologic intacte, nu mai pot funcţiona, deoarece şi-au pierdut „conducta" lor vasculară directă cu centrii neurosecretori hipotalamici. Alţi cercetători [12, 21, 45] au demonstrat, totuşi, că transplantele intraoculare de adenohipofiză pot, în anumite condiţii, să secreteze hormoni adrenocorticotropi, deşi toţi sînt de acord că aceste transplante au o capacitate de secreţie subnormală.

Hormonul adrenocorticotrop. Secreţia de hormoni adrenocorticali (cu excepţia aldosteronului) este reglată în întregime prin hormonul adrenocorticotrop (ACTH), secretat de adenohipofiză (vezi capitolul al 54-lea). Secreţia de ACTH, cu activarea consecutivă a cortexului suprarenal, poate fi provocată de o varietate largă de stimuli fiziologici şi farmacologici, care par a nu avea nici o legătură şi care poartă denumirea generică de „*stress*-uri biologice".

Exemple de *stress*-uri care activează axul hipofizo-suprarenal sînt expunerea la extreme de căldură sau frig, anoxia, hemoragia, durerea, toxinele bacteriene, histamina şi agenţii anestezici. Capacitatea de răspuns hipofizo-adrenocorticală la *stress*-uri de această natură, nu este modificată prin secţionarea tijei hipofizare [57], dar este abolită prin leziuni ale eminenţei mediane sau ale hipotalamusului posterior [28, 44]. De aceea se postulează că situaţiile de *stress*, produse prin impulsuri nervoase aferente sau (în cazul *stress*-urilor chimice) prin acţiune directă, stimulează celulele hipotalamice neurosecretoare să secreteze o substanţă umorală numită factorul de liberare a corticotrofinei (CRF). Acest factor este transportat de către vasele portale la hipofiză, unde excită secreţia de ACTH care, la rîndul ei, stimulează secreţia adrenocorticală.

Nu este cunoscută natura chimică a factorului de liberare a corticotrofinei. McCann [43] crede că el este identic cu hormonul antidiuretic; atunci cînd axul hipofizo-suprarenal devine incapabil de a răspunde la *stress* din cauza leziunilor hipotalamice, el mai poate fi activat prin injecţii cu hormon antidiuretic. O dificultate legată de această teorie este aceea că suprahidratarea, care diminuează secreţia de hormon antidiuretic provoacă secreţia de ACTH.

O probă în plus în sprijinul participării formaţiilor hipotalamice în reglarea secreţiei de ACTH este oferită prin experienţe în care se procedează la excitarea electrică a hipotalamusului prin electrozi implantaţi la animale neanesteziate. Excitaţiile aplicate în regiunile tuberală şi hipotalamică posterioară activează sistemul hipofizoadrenal [28]. De asemenea, extracte preparate din ţesut hipotalamic stimulează secreţia de ACTH a celulelor pituitare crescute în culturi de ţesuturi. Cu toate că astfel de

experienţe arată că hipotalamusul participă la reglarea secreţiei de ACTH, s-au propus totuşi şi alte mecanisme; acestea sînt discutate în capitolul al 54-lea.

Secreţia de *aldosteron*, hormonul suprarenal care reglează excreţia renală de sodiu şi potasiu, pare să fie independentă de hipofiză. Reglarea secreţiei de aldosteron este foarte puţin înţeleasă. Cercetările recente făcute de Farrel şi colab.[16, 17] sugerează existenţa unui mecanism neurohumoral diencefalic posterior. Ablaţia glandei pineale este considerată ca fiind cauza diminuării secreţiei de aldosteron, iar debitul suprarenal de aldosteron creşte atunci cînd se injectează intravenos extracte preparate din diencefal de bou. Substanţa activă a fost numită *glomerulotrofină*, deoarece aldosteronul este secretat mai ales de substanţa glomerulară a cortexului suprarenal *.

Secreţia de gonadotrofină (vezi capitolul al 57-lea şi al 58-lea). Numeroase observaţii sugerează reglarea nervoasă a secreţiei hipofizare de gonadotrofină. La multe păsări şi mamifere, ciclul sexual poate fi modificat, variind expunerea animalului la lumină. De exemplu, la nevăstuică, care se reproduce în mod normal primăvara, poate fi provocat rutul în mijlocul iernii prin expunerea animalului la lumină. Astfel de perturbări în ciclurile sexuale sezoniere depind de căile vizuale. Nevăstuicile orbite prin secţionarea nervului optic nu au cicluri estrogene, chiar dacă sînt expuse la lumină. De asemenea nu pot apărea ruturi provocate de lumină la nevăstuicile cu tija hipofizară secţionată. După Donavan şi Harris[15], întreruperea sistemului portal hipotalamohipofizar şi preîntîmpinarea regenerării vasculare este hotărîtoare. Dar această afirmaţie a fost contestată.

Pisicile şi iepurii produc ovulaţia, în mod normal, numai după contactul sexual. La pisicile estrogene, excitarea hipotalamusului în vecinătatea nucleilor anteromediani produce ovulaţia, iar leziunile din regiunea tuberală anteromediană blochează ovulaţia provocată prin contact sexual [55].

Secreţia de tireotrofină. Leziunile hipotalamice dintre nivelurile nucleilor paraventriculari şi eminenţa mediană previn hipertrofia tiroidiană care, în mod normal, provine din administrarea de feniltiouree [9, 26]. Acest compus blochează sinteza hormonului tiroidian. Diminuarea consecutivă a hormonului tiroidian circulant stimulează secreţia de tireotrofină, ceea ce face ca glanda tiroidiană să se mărească, deşi nu funcţionează din punct de vedere hormonal (vezi capitolul al 55-lea).

Eficacitatea leziunilor hipotalamice pentru prevenirea guşei produse prin feniltiouree sugerează că nivelurile joase de tiroxină din sînge acţionează asupra celulelor neurosecretoare din hipotalamus. Aceste celule probabil că liberează un factor care ajunge la hipofiză pe calea vaselor portale şi stimulează secreţia de tireotrofină. Invers, cînd concentraţia de tiroxină din lichidele care scaldă hipotalamusul este mărită printr-o injecţie intrahipotalamică locală de tiroxină, elementele neuroscretoare sînt inactive, iar secreţia de tireotrofină se micşorează [60].

Deşi leziunile hipotalamice sînt eficace în prevenirea guşei produse prin medicamente, capacitatea glandei tiroide de metabolizare a iodului

---

* Secreţia de aldosteron este puternic stimulată şi de hipertensină, care după cum se ştie rezultă din acţiunea reninei asupra hipertensinogenului plasmatic. Pentru acest motiv, hipertensivii renali sînt hiperaldosteronieni. Este vorba de o acţiune directă a hipertensinei (angiotensinei) asupra zonei glomerulare (secretoare de aldosteron) din corticosuprarenală (nota Editurii medicale).

este puțin afectată de asemenea leziuni. Din această cauză, Greer [27] a postulat că hipofiza produce două tireotrofine, una dependentă de reglarea nervoasă și implicată în creșterea tiroidiană, cealaltă fiind relativ independentă de controlul hipotalamic și participînd la funcțiunile metabolice ale tiroidei.

Secreția de prolactină. Atît lăptarul, cît și fiziologul știu foarte bine că menținerea lactației depinde de suptul sau mulsul continuu. Mamelele șobolanilor în lactație suferă o involuție dacă puilor li se permite să sugă numai la mamelele anesteziate printr-o secționare transversală spinală; dacă se permite sugerea mamelelor deasupra nivelului de secțiune, lactația persistă [35]. Mai mult decît atît se poate preveni involuția mamară (care în mod normal se produce cînd puiul este îndepărtat de la un șobolan în lactație), prin procedeul diabolic al ungerii mamelelor cu terebentină; iritația produsă în acest fel servește să înlocuiască în mod adecvat pe cea produsă prin supt [34].

Rolul hipotalamusului în reglarea secreției de prolactină este dificil de evaluat. Lactația implică trei mecanisme hormonale diferite: 1) hormonii ovarieni, reglați de către gonadotrofinele hipofizare, dezvoltă și mențin țesutul secretor și sistemele de canale; 2) prolactina stimulează secreția de lapte; 3) ocitocina din hipofiza posterioară reglează evacuarea laptelui. Perturbările în lactație consecutive leziunilor nervoase centrale sînt prin urmare dificil de analizat.

Secreția hormonului de creștere. În mod virtual, nu se cunoaște nimic cu privire la reglarea secreției de somatotrofină sau hormonul de creștere. De obicei, creșterea este împiedicată atunci cînd se transplantează hipofiza în locuri îndepărtate, însă nu s-a stabilit dacă această perturbare se datorește pierderii conexiunilor vasculare cu hipotalamusul sau altor factori.

Reglarea aportului de hrană. Hetherington și Ranson [33] au fost primii care au demonstrat că animalele supuse unor leziuni mici bilaterale ale nucleului hipotalamic anteromedian devin obeze. Măsurări minuțioase arată că obezitatea provine dintr-un aport de hrană crescut (care se mărește adesea de 3 ori), deși activitatea redusă poate să contribuie și ea într-o măsură mai mică. Gastrectomia nu previne dezvoltarea *hiperfagiei hipotalamice* și obezitatea; astfel că nu există probe că intensificarea impulsurilor aferente, care vin de la nivelul tubului gastrointestinal, determină animalele să-și mărească ingestia alimentară. Într-adevăr experiențele privind comportamentul (descrise în întregime în capitolul al 22-lea) arată că animalele operate nu au o tendință crescută față de ingestia de alimente și nu depun același efort ca animalele normale pentru a fi recompensate prin alimente. Din această cauză, s-a postulat că nucleul anteromedian are legătură mai degrabă cu senzația de *saţietate* decît cu acțiunea însăși de alimentare. Cu alte cuvinte, animalul hiperfagic nu știe cînd să-și oprească alimentarea.

Dacă se efectuează leziuni bilaterale în hipotalamusul lateral, se produce anorexie, iar animalele mor de inaniție, dacă nu sînt hrănite în mod forțat (vezi capitolul al 49-lea). Dacă, în loc de a fi distrusă, aceeași regiune este excitată prin electrozi implantați, aportul de hrană crește în mod izbitor (fig. 134). Regiunea hipotalamică laterală este denumită, în consecință, *centru de hrănire.*

Adaptarea oarecum precisă a aportului alimentar la consumul energetic şi menţinerea unei greutăţi corporale relativ constante apar astfel ca dependente de acţiunea echilibrată a centrilor hipotalamici de hrănire şi de saţietate. Dintre aceşti doi centri, centrul de hrănire aşezat lateral pare să fie dominant, deoarece distrugerea ambilor centri, cel de hrănire şi cel de saţietate, are ca efect anorexia şi pierderea în greutate. Examinarea mai departe a rolului centrilor hipotalamici în reglarea aportului

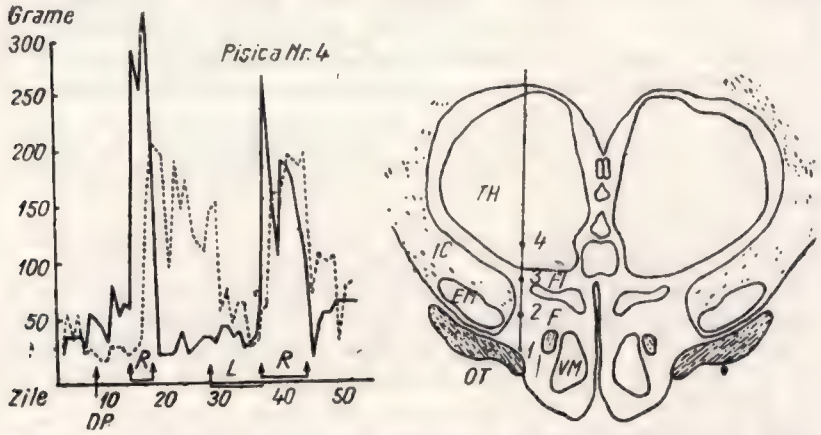


Fig. 134. — Efectele centrului de stimulare a alimentării asupra aportului de hrană, la pisică. Liniile pline: aportul de carne. *Linia punctată:* aportul de lapte. *OP* — implantarea electrozilor; *R* — excitarea zilnică la un punct din secţiune între *2* şi *3*, produce o creştere evidentă a aportului de hrană; *L* — excitarea la un punct care este situat faţă de *R* cu 2 mm în urmă, cu 1,5 mm mai jos şi cu 0,5 mm lateral — fără efect asupra aportului de hrană. (Din Delgado şi Anand, *Amer. J. Physiol.*, 1953, *172*: 162).

de alimente ridică următoarele două probleme: care sînt conexiunile eferente ale acestor centri şi care sînt impulsurile aferente care „informează" centrii despre rezervele energetice ale corpului? Cu privire la prima întrebare se cunoaşte puţin, cu excepţia faptului că, probabil, ambele centre dau naştere la căi descendente care se conectează cu nucleii cranieni şi spinali implicaţi în comportamentul complex al căutării şi ingestiei de hrană. S-a provocat hiperfagia prin producerea de leziuni situate caudal faţă de hipotalamus şi anume în tegmentul rostral mezencefalic; astfel de leziuni întrerup, probabil, căile descendente care pornesc de la centrul de saţietate. S-au mai descoperit, prin experienţe de stimulare, două zone suplimentare implicate în procesul hrănirii, una în regiunea premamilară şi alta în regiunea mamilară [51]. La capre, Larsson [37] a provocat polifagia printr-o excitaţie electrică bulbară în apropiere de nucleul motor posterior al vagului; s-ar putea presupune că această regiune primeşte fibre de la centrul hipotalamic de alimentare.

Modul în care sînt activaţi centrii hipotalamici, deşi constituie subiectul unor speculaţii ample, este totuşi obscur. S-au propus două teorii. Una din ele elaborată de Brobeck [10], poate fi denumită *teoria termostatică.* Pe scurt, această teorie presupune că centrii de hrănire şi de saţietate, la fel cu centrii termoreglatori, sînt sensibili la temperatura corpului; se

presupune că scăderea temperaturii corpului activează centrul de hrănire şi face să scadă activitatea centrului de saţietate, pe cînd o temperatură ridicată a corpului acţionează asupra acestor centri în sens opus. Ingestia de alimente duce la saţietate prin mărirea producţiei de căldură [48] (aşa-numita acţiune dinamică specifică, vezi capitolul al 48-lea); pe cîtă vreme răcirea corpului, cînd căldura se risipeşte, activează centrul de hrănire. Acţiunea dinamică specifică variază cu compoziţia regimului alimentar; Strominger şi Brobeck [56] au constatat că şobolanii ingerează diverse regimuri alimentare, nu în proporţie cu volumul sau cu conţinutul total de calorii al hranei, ci mai degrabă în raport cu acţiunea dinamică specifică.

A doua teorie este *teoria glucostatică*, propusă de către Mayer [41]. Conform acestei teorii, centrii hipotalamici sînt sensibili la nivelurile glucozei din sînge; se presupune că hipoglicemia excită centrul de hrănire şi inhibează centrul de saţietate, pe cînd hiperglicemia exercită o acţiune inversă. Pentru a explica polifagia paradoxală din diabetul zaharat (în care desigur nivelul zahărului din sînge este ridicat), Mayer sugerează că, în absenţa insulinei, imposibilitatea zahărului de a pătrunde pînă la celulele receptoare le „înşală" pe acestea, comportîndu-se astfel ca şi cum proporţia de zahăr din sînge ar fi realmente scăzută. Dificultatea pe care o ridică această explicaţie este că celulele creierului, spre deosebire de celulele altor ţesuturi, se pare că nu suferă modificări în ce priveşte transportul glucozei şi utilizarea ei, chiar dacă insulina este absentă.

S-a provocat obezitate la şoareci, administrînd crisotioglucoză, care distruge celulele din nucleul anteromedian. Alţi compuşi crisotio, mulţi dintre ei asemănători cu crisotioglucoza şi la fel de toxici, nu au eficacitate. Mayer şi Marshall [42] sugerează că afinitatea glucoreceptorilor din nucleul anteromedian pentru fracţiunea glucidică a crisotioglucozei îi determină pe aceştia să acumuleze, în mod prejudiciabil, cantităţi ridicate de aur.

Reglarea acidităţii gastrice. S-a menţionat mai sus că hiperfagia hipotalamică reprezintă o perturbare a comportamentului de hrănire şi nu pare a fi direct legată de modificările funcţiei gastrointestinale. Cu toate acestea, hipotalamusul pare a fi implicat în activitatea secreţiei gastrice. În conformitate cu Porter şi colab. [22, 49], excitaţia electrică a hipotalamusului rostral la nivelul chiasmei optice provoacă o creştere promptă a acidităţii gastrice, indicată printr-o scădere a pH, care atinge limita maximă în aproximativ o oră. Calea eferentă este nervul vag, deoarece vagotomia aboleşte răspunsul (fig. 135, *stînga*). Excitarea hipotalamusului posterior (regiunea tuberală sau mamilară) provoacă o întîrziere mult mai mare a secreţiei de acid, care nu atinge maximul decît la 3 ore după excitaţie. Acest al doilea răspuns secretoriu nu este influenţat de vagotomie, dar dispare după adrenalectomie bilaterală. S-a postulat, în consecinţă, că hipotalamusul este implicat în două mecanisme de secreţie gastrică — unul nervos (vagul) şi altul umoral, care acţionează prin intermediul adenohipofizei şi al corticosuprarenalei. Hipoglicemia provocată prin insulină, care constituie un stimul puternic pentru secreţia acidului clorhidric, acţionează prin ambele canale, nervos şi umoral. În felul acesta, scăderea glicemiei provoacă, pe calea hipotalamusului, nu nu-

mai un comportament de căutare de hrană (conform teoriei glucostatice) dar şi secreţia de acid, care pregăteşte stomacul pentru primirea hranei.

Supraactivitatea mecanismului hipotalamic de secreţie duce la leziuni ale stomacului. La maimuţe, o excitare hipotalamică prelungită (2—4 ori pe zi timp de 4—10 săptămîni) cu ajutorul electrozilor implantaţi duce adeseori la hemoragie gastrică şi la ulceraţie [23]. Se ştia de mult timp că hiperaciditatea gastrică şi ulcerele peptice apar mai frecvent la bolnavii

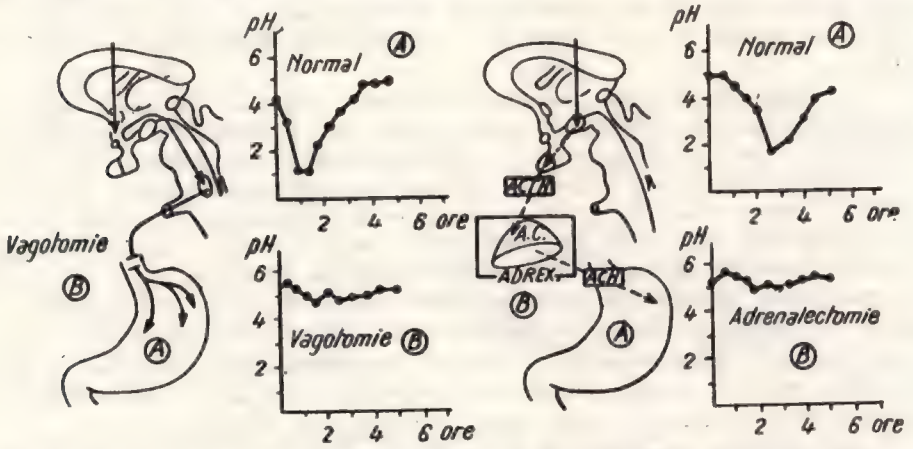


Fig. 135. — Diagrama mecanismelor nervos şi umoral care reglează secreţia gastrică de HCl. Stînga: excitaţia hipotalamusului rostral provoacă o secreţie de acid promptă (indicată printr-un pH scăzut în curba *A*); răspunsul este abolit prin vagotomie (curba *B*). *Dreapta:* excitaţia hipotalamusului posterior provoacă o secreţie de acid întîrziată (curba *A*). Răspunsul nu este modificat prin vagotomie, dar este abolit prin adrenalectomie (curba *B*). (Din French şi colab., *Surgery*, 1953, *34*: 621).

aflaţi sub stare de încordare emotivă cronică; într-adevăr, aceste simptome pot fi provocate la animale de experienţă, supunîndu-le în mod repetat la situaţii conflictuale. Din această cauză, ulcerul peptic este descris ca o „tulburare psihosomatică". Avînd în vedere rolul cunoscut al hipotalamusului în elaborarea comportării emotive şi în reglarea mecanismelor secreţiei gastrice, se poate sugera că ulcerul peptic este mai propriu descris ca o „tulburare hipotalamo-somatică".

Reglarea cardiovasculară în stările de frică şi furie şi în timpul exerciţiului fizic. S-a observat în mod repetat, în cadrul experienţelor făcute la animale anesteziate, că excitaţia electrică în diferite zone hipotalamice provoacă modificări evidente ale sistemului cardiovascular, ca de exemplu modificări ale presiunii sanguine şi ale frecvenţei cardiace. Semnificaţia acestor modificări nu este uşor de evaluat la preparatele anesteziate sau cu restricţii, la care comportamentul animalului este suprimat. Atunci cînd Hess a elaborat procedeul excitaţiei prin electrozi permanent implantaţi în creier, a devenit posibilă observarea efectelor excitaţiei hipotalamice asupra animalelor neanesteziate şi fără restricţii. Aşa cum se va arăta în mod amănunţit în capitolul al 22-lea, asemenea experienţe denotă

că hipotalamusul joacă un rol important în elaborarea comportamentului emotiv sau afectiv. Excitarea unor focare hipotalamice produce o comportare care imită pe aceea care apare la un animal supus unei situații de teamă și care poate fi, în consecință, numită tip de comportare în starea de teamă. Excitarea altor zone provoacă reacții agresive identice cu cele care apar la animalele aduse în stare de furie în urma unor stimuli sau stări naturale [47]. Atît în cazul de teamă, cît și de furie, modificările frecvenței cardiace și ale presiunii sanguine sînt în mod constant factori însoțitori ai comportării generale. În cadrul instalării stării de „luptă sau fugă" — pentru a folosi expresia lui Cannon— există adaptări automate concomitente ale sistemului cardiovascular pentru a susține cererile mărite de oxigen în vederea luptei sau a retragerii grăbite. Modificările cardiovasculare observate la animalele anesteziate în timpul excitației hipotalamice par a fi, prin urmare, părți izolate dintr-un tip de comportare totală, care se recunoaște fără greutate numai la preparatul neanesteziat și nesupus restricțiilor.

Adaptarea cardiovasculară are loc totuși și în alte situații decît cele care provoacă frică sau furie. Simplul exercițiu muscular, indiferent din ce motive, este însoțit de modificări de adaptare promptă ale inimii și arborelui vascular. Utilizînd o seamă de instrumente de înregistrare ingenios construite, care se fixează permanent de cord și vasele mari, Rushmer [52] și colegii săi au reușit să urmărească la cîinii intacți și neanesteziați răspunsul cardiovascular la exercițiul fizic (pășire pe o roată cu palete). Modelul tipic de adaptare caridovasculară la exercițiu este discutat în capitolul al 32-lea. Experiențe recente arată că excitarea electrică a diencefalului în regiunea cîmpurilor Forel provoacă modificări cardiovasculare care imită într-o măsură remarcabilă pe cele produse prin exercițiu la cîinii intacți (fig. 435). Cînd se produc leziuni bilaterale în aceleași regiuni, exercițiul fizic nu mai provoacă adaptările cardiovasculare observate la cîinii intacți.

Edemul pulmonar [24, 39, 40]. O observație care documentează în chip dramatic funcția vitală a hipotalamusului este aceea că leziunile regiunii preoptice duc la edem pulmonar și hemoragie. Adeseori, edemul se dezvoltă cu o promptitudine explozivă în curs de 1 pînă la 24 de ore de la producerea leziunilor și are ca rezultat moartea rapidă prin asfixie a animalului. Edemul pulmonar hipotalamic este, după cît se pare, un fenomen de dezinhibare, deoarece leziunile hipotalamusului caudal, secțiunea transversală a măduvii spinării sau secțiunea nervului splanhnic protejează animalele de efectele leziunilor preoptice. S-a sugerat că, în mod normal, centrii hipotalamici dezinhibați, reglează capacitatea rezervoarelor sistemului venos. După distrugerea regiunii preoptice, activitatea centrilor așezați caudal, care nu mai este stînjenită, poate să ducă la constricția rezervoarelor venoase, astfel că un volum excedentar de sînge este pompat în circuitul pulmonar, provocînd hemoragie pulmonară și edem.

BIBLIOGRAFIE

1. ANAND B. K. și BROBECK J. R. — *Yale J. Biol. Med.*, 1951, *24*: 123.
2. ANDERSSON B., GRANT R. și LARSSON S. — *Acta physiol. scand.*, 1956, *37*:261.
3. ANDERSSON B. și McCANN S. M. — *Acta physiol. scand.*, 1955, *33*:333.

4. BARD P. şi MACHT M. B. — p. 55—75 in Ciba Foundation *Symposium on neurological basis of behavior*, G. E. W. WOLSTENHOLME and C. M. O'CONNER ed., Boston, Little Brown and Co., 1958.
5. BARGMANN W. — *Z. Zellforsch.*, 1949, *34*:610.
6. BENZINGER T. H. — *Proc. nat. Acad. Sci. (Wash.)*, 1959, *45* : 645.
7. BIRZIS L. şi HEMINGWAY A. — *J. Neurophysiol.*, 1957, *20* : 91.
8. BODIAN D. — *Bull. Johns Hopk. Hosp.*, 1951, *89*:354.
9. BOGDANOVE E. M. şi HALMI N. S. — *Endocrinology*, 1953, *53*:274.
10. BROBECK J. R. — *Yale J. Biol. Med.*, 1957, *29*:565.
11. CARLSON L. D. — *Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.)*, 1954, *85*:303.
12. CHENG C. P., SAYERS G., GOODMAN L. S. şi SWINYARD C. A. — *Amer. J. Physiol.*, 1949, *159*:426.
13. CROSS B. A. şi HARRIS G. W. — *J. Endocrin.*, 1952, *8*:148.
14. DAVISON C. — *Res. Publ. Ass. nerv. ment. Dis.*, 1940, *20*:774.
15. DONAVAN B. T. şi HARRIS G. W. — *Nature (Lond.)*, 1954, *174*:503.
16. FARREL G. — *Endocrinology*, 1959, *65*:29.
17. FARREL G., KOLETSKY S. şi LAPHAM L. W. — *Fed. Proc.*, 1959, *18*:44.
18. FISHER C., INGRAM W. R. şi RANSON S. W. — *Diabetes insipidus and the neurohormonal control of water balance : a contribution to the structure and function of the hypothalamico-hypophyseal system*, Ann. Arbor, Mich., Edwards Brothers, 1938, X, 212 p.
19. FOLKOW B., STRÖM G. şi UVNÄS B. — *Acta physiol. scand.*, 1949, *17* : 317.
20. FOLKOW B., STRÖM G. şi UVNÄS B. — *Acta physiol. scand.*, 1949, *17*:327.
21. FORTIER C. şi SELYE H. — *Amer. J. Physiol.*, 1949, *159*:433.
22. FRENCH J. D., LONGMIRE R. L., PORTER R. W. şi MOVIUS H. J. — *Surgery*, 1953, *34*:621.
23. FRENCH J. D., PORTER R. W., CAVANAUGH E. B. şi LONGMIRE R. L. — *Arch. Neurol. Psychiat. (Chicago)*, 1954, *72*:267.
24. GAMBLE J. E. şi PATTON H. D. — *Amer. J. Physiol.*, 1953, *172*:623.
25. GREEN J. D. şi HARRIS G. W. — *J. Endocrin*, 1947, *5*:136.
26. GREER M. A. — *J. clin. Endocrin.*, 1952, *12*:1259.
27. GREER M. A. — *Ciba Foundation on Endocrinology*, 1957, *10*:34.
28. DE GROOT J. şi HARRIS G. W. — *J. Physiol.*, 1950, *111* : 335.
29. GUILLEMIN R., HEARN W. R., CHEEK W. R. şi HOUS-HOLDER D. E. — *Endocrinology*, 1957, *60*:488.
30. HARRIS G. W. — *Phil. Trans.*, 1947, *B232*:385.
31. HARRIS G. W. — *Neural control of the pituitary gland*, London, Edward Arnold Ltd., 1955, IX, 298 p.
32. HENSEL H. — *Ergebn. Physiol.*, 1952, *47*:166.
33. HETHERINGTON A. W. şi RANSON S. W. — *Anat. Rec.*, 1940, *78*:149.
34. HOOKER C. W. şi WILLIAMS W. L. — *Yale J. Biol. Med.*, 1940, *12*:559.
35. INGELBRECHT P. — *C.R. Soc. Biol. (Paris)*, 1935, *120*:1369.
36. KERSLAKE D. McK. — *J. Physiol.*, 1955, *127*:280.
37. LARSSON S. — *Acta physiol. scand.*, 1954, 32 (suppl. 115) : 1.
38. MAGOUN H. W., HARRISON F., BROBECK J. R. şi RANSON S. W. — *J. Neurophysiol.*, 1938, *1*:101.
39. MAIRE F. W. şi PATTON H. D. — *Amer. J. Physiol.*, 1956, *184*:345.
40. MAIRE F. W. şi PATTON H. D. — *Amer. J. Physiol.*, 1956, *184*:351.
41. MAYER J. — *Physiol. Rev.*, 1953, *33*:472.
42. MAYER J. şi MARSHALL N. B. — *Nature (Lond.)*, 1956, *178* : 1399.
43. McCANN S. M. — *Endocrinology*, 1957, *60*:664.
44. McCANN S. M. şi BROBECK J. R. — *Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.)*, 1954, *87*:318.
45. McDERMOTT W. V., FRY E. G., BROBECK J. R. şi LONG C. N. H. — *Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.)*, 1950, *73*:609.
46. MILLER N. E., BAILEY C. J. şi STEVENSON J. A. F. — *Science*, 1950, *112*:256.
47. NAKAO H. — *Amer. J. Physiol.*, 1958, *194*:411.
48. PASSMORE R. şi RITCHIE F. J. — *Brit. J. Nutr.*, 1957, *11* : 79.

49. PORTER R. W., MOVIUS H. J. şi FRENCH J. D. — *Surgery*, 1953, *33*:875.
50. RANSON S. W. — *Res. Publ. Ass. nerv. ment. Dis.*, 1940, *20*:342.
51. RUCH T. C., MAIRE F. W. şi PATTON H. D. — *Abstr. Comm. Congr. int. Physiol.*, 1956, *20*:788.
52. RUSHMER R. F. — *Cardiac diagnosis, a physiologic approach*, Philadelphia, W. B. Saunders 1955, VII, 447 p.
53. RUSHMER R. F. şi SMITH O. A. Jr. — *Physiol Rev.*, 1959, *39* : 41.
54. SAHS A. L. şi FULTON J. F. — *J. Neurophysiol.*, 1940, *3*:258.
55. SAWYER C. H. — p. 164 în *Physiological triggers and discontinous rate processes*, T. H. BULLOCK ed., Washington. D. C., American Physiological Society, 1957.
56. STROMINGER J. L. şi BROBECK J. R. — *Yale J. Biol. Med.*, 1953, *25* : 383.
57. TANG P. C. şi PATTON H. D. — *Endocrinology*, 1951, *49*:86.
58. THOMPSON A. P. D. şi ZUCKERMAN S. — *Proc. roy. Soc.* 1954, *B142*:437.
59 VERNEY E. B. — *Proc. roy. Soc.*, 1947, *B135*:25.
60. YAMADA T. şi GREER M. A. — *Endocrinology*, 1959, *64*:559.
61. ZIMMERMAN H. M. — *Res. Publ. Ass. nerv. ment. Dis.*, 1940, *20*:824.
62. ZOTTERMAN Y. — *Skand. Arch. Physiol.*, 1936, 75:105.

Capitolul al 11-lea

Scoarţa cerebrală
Structura şi funcţiile sale motorii

Theodore C. Ruch

Structura

Deducţii fiziologice pe baza histologiei scoarţei cerebrale
Hărţi citoarhitectonice
Calea corticospinală sau piramidală
Proiecţiile extrapiramidale ale scoarţei cerebrale
Sistemul corticostriat şi corticopalidal
Sistemul corticotalamic
Sistemul corticoreticulat
Sistemul corticopontin

Funcţia motorie

Calea piramidală
Răspunsurile D şi I
Viteza de conducere
Etajul spinal al funcţiei sistemului piramidal
Proprietăţile de excitabilitate ale cortexului motor şi căile sale eferente (piramidală şi extrapiramidală)
Inervaţia reciprocă
Latenţa
Postdescărcarea
Facilitarea
Extincţia
Labilitatea
Depresiunea difuză
Organizarea somatotopică a cortexului motor
Dovezi obţinute prin înregistrarea unui singur muşchi
Dovezi prin înregistrarea căii piramidale
Întinderea ariei motorii primare

Alte arii corticale motorii

Aria motorie secundară
Aria motorie suplimentară

Alte arii suplimentare

Mişcările ochilor
Mişcările adversive
Reacţiile autonome

Fiziologia clinică a sistemelor motorii

Boala neuronilor motori centrali (sindroame care cuprind paralizia spastică)
Analiză experimentală
Recuperarea forţei voluntare
Mecanisme de recuperare
Ce se eliberează ?

Din antichitate, emisferele cerebrale erau considerate ca organul inteligenței și al senzației conștiente. Ca atare, structura acestei regiuni a creierului a trezit multă vreme curiozitatea. Autorii vechi, chiar și cei din timpul Renașterii, au făcut multe speculații în legătură cu localizarea conștiinței. Unii au situat „psyche" în ventriculii cerebrali; alții au elaborat diagrame prin care au încercat să reprezinte localizarea precisă a diferitelor facultăți mintale în diverse regiuni ale prozencefalului. Unii neurologi din secolul al XVII-lea, de exemplu Willis și Vieussens, au efectuat experiențe care au arătat că sediul conștiinței îl constituie substanța cerebrală, nu ventriculii. Mai mult decît atît, Willis a susținut că encefalul este sediul mișcărilor voluntare, iar cerebelul sursa mișcărilor involuntare; el a descris amănunțit, de asemenea, structura și irigația sanguină a creierului.

Notă istorică [20]. Utilizarea microscopului a fost pusă mai tîrziu la contribuție pentru analiza organizării structurale a sistemului nervos. Începutul real al cercetării problemei se situează în februarie 1776, cînd un student italian în medicină, Francesco Gennari, a observat linia albă bine definită, care indică organizarea structurală specială a lobilor occipitali ai creierului; această linie este considerată astăzi ca principalul element de delimitare în interiorul așa-numitului cortex vizual. În anul 1840, psihiatrul francez J. P. Baillarger [23] a observat macroscopic că se pot identifica 6 straturi discrete, în majoritatea zonelor, dacă secțiuni subțiri din scoarța cerebrală umană sînt așezate între două plăci de sticlă, dar că lățimea respectivă a unui strat dat prezintă variații mari de la o regiune la alta. El a mai stabilit că linia albă a lui Gennari se întinde în alte zone corticale și corespunde cu propria sa „strie externă".

În primii ani ai secolului nostru au fost introduse metode de colorație perfecționate în vederea studierii histologiei corticale a omului și a altor primate; de altfel, această problemă constituie încă obiectul unei cercetări active. Studiul de față urmează două direcții principale: 1) citoarhitectonica și mieloarhitectonica, adică studiul alcătuirii din celule și fibre a diferitelor regiuni corticale (Campbell [11], Brodmann [7], C. și O. Vogt [62], von Ekonomo și Koskinas [17]) și 2) ramificațiile dendritice și axonice, așa cum au fost studiate cu ajutorul metodelor de impregnare cu argint ale lui Ramón y Cajal [42] și mai recent de către Lorente de Nó [37] și Sholl [51]. O pătrundere mai adîncă în studiul funcției corticale a fost obținută prin cercetarea proiecțiilor talamocorticale către regiunile specifice și a proiecțiilor eferente de la acestea. În ansamblu, aceste studii asigură un cadru anatomic, cu care pot fi îmbinate studiile funcționale — ablația, excitația și înregistrarea potențialelor evocate.

Structura

În urma studiilor de citoarhitectonică și mieloarhitectonică, neocortexul, care este opus arhicortexului, a fost divizat în zone cu structură specifică, pornind de la ideea că diferențele structurale implică diferențe funcționale. În interiorul fiecărei zone, scoarța cerebrală este divizată în șase straturi mai mult sau mai puțin distincte. Stratificația se bazează pe prezența tipurilor de celule specifice fiecărui strat.

Cele patru tipuri principale de celule sînt:

1) celulele cu axoni descendenți, care ajung deseori în substanța albă, continuîndu-se cu o fibră de proiecție sau de asociație;

2) celulele cu axoni scurți, ramificați în apropierea corpului celular, deseori într-o zonă omogenă a plexului dendritic;

3) celulele cu axoni ascendenţi, care se ramifică într-unul sau mai multe straturi corticale ;
4) celulele cu axoni orizontali.

Cele şase straturi recunoscute sînt :

I. Stratul molecular sau plexiform superficial. Acest strat se află imediat dedesubtul piei mater şi are o grosime de aproximativ 0,25 mm. El cuprinde corpuri celulare nervoase răzleţe [51] şi este constituit din dendrite şi axoni ai neuronilor situaţi mai în profunzimea scoarţei.

II. Stratul granular extern sau stratul celulelor piramidale mici. Acest strat conţine numeroase celule piramidale, cele din apropierea limitei inferioare fiind în general mai mari decît cele situate mai superficial. Vîrfurile acestor celule sînt îndreptate spre suprafaţa externă. Dendritele apicale se termină în stratul molecular şi formează baza asocierii intracorticale ; axonul care pleacă de la baza celulei trece în interior pentru a forma una din fibrele substanţei albe a creierului. Celelalte celule ale acestui strat aparţin grupului de celule cu axon scurt (celule Golgi de tipul al II-lea sau celule granulate). Acest strat gros de celule este subdivizat în trei straturi de celule piramidale mici, medii şi mari.

III. Stratul piramidal extern, un strat de celule piramidale mai mari. Acesta este uneori greu de diferenţiat de stratul al II-lea.

IV. Stratul granular intern sau stelat. Acest strat este alcătuit din numeroase celule multipolare mici, cu axoni scurţi ramificaţi. Acestea sînt celule Golgi de tipul al II-lea şi primesc terminaţii ale fibrelor talamice specifice, aferente către cortexul senzorial.

V. Stratul profund de celule piramidale mari. Acest strat este alcătuit din celule mari sau mijlocii, asemănătoare ca formă acelora din stratul al II-lea, cu axoni care trec în substanţa albă a creierului.

VI. Stratul celulelor fuziforme. Acest strat este constituit din celule a căror formă este mai neregulată decît aceea a celulelor piramidale. Axonii lor, de formă neregulată, pătrund în substanţa albă a creierului, iar dendritele lor se întind extern în straturile celulelor piramidale. Acest strat conţine de asemenea cîteva celule Golgi de tipul al II-lea.

Deducţii fiziologice pe baza histologiei scoarţei cerebrale. Ramón y Cajal [48] a scos în evidenţă unele caracteristici anatomice care ar justifica anumite generalizări cu caracter fiziologic. În primul rînd, orice parte a scoarţei cortexului reprezintă aşadar sfîrşitul unei căi aferente şi începutul unei căi eferente. Cu alte cuvinte, un punct cortical este un centru reflex cu o complexitate mai mare sau mai mică. În al doilea rînd, există condiţiile pentru propagarea impulsurilor atît orizontal prin substanţa cenuşie, cît şi de-a lungul fibrelor de asociaţie care străbat substanţa albă. În felul acesta, descărcări eferente dintr-o parte a scoarţei pot fi provocate de impulsuri care sosesc din alte zone corticale şi deci, indirect, din orice parte a corpului. O zonă dată, pe lîngă acţiunea de descărcare caudală prin propriile sale eferenţe, poate transmite impulsuri unei alte zone, descărcîndu-se în fibrele eferente ale acesteia din urmă. În al treilea rînd, toate porţiunile neocortexului prezintă o structură fundamentală în esenţă similară. Totuşi există diferenţe regionale definite în ce priveşte grosimea straturilor, dimensiunile sau forma celulelor sau natura fibrelor. Numeroase studii detaliate, efectuate asupra diverselor părţi ale cortexului cerebral, au furnizat o bază anatomică pentru anumite speculaţii, pe care cercetările următoare funcţionale pot sau nu să le confirme.

Deşi dimensiunile, forma şi densitatea corpilor celulari din scoarţa cerebrală permit stabilirea unor hărţi citoarhitectonice utile, aceşti factori ne dau puţine informaţii asupra funcţiei. Date mai importante pentru fiziologie sînt furnizate de cercetarea plexurilor ramurilor dendritice şi

axonice care străbat straturile celulare corticale şi determină conexiunile sinaptice prin care se transmit impulsurile nervoase.

Al patrulea strat al scoarţei poate fi denumit strat receptiv, deoarece fibrele *aferente talamocorticale specifice* se termină mai ales aici printr-un fascicul compact de axoni, dar alte straturi sînt de asemenea receptive. Fibrele *aferente talamocorticale nespecifice* încep să emită colaterale în timp ce se mai află încă în substanţa albă; acestea urcă în cortex pînă la stratul cel mai de sus, terminîndu-se cu ramuri care merg orizontal. Deoarece ramurile laterale iniţiale iau o direcţie orizontală înainte de a deveni ascendente, fibrele nespecifice aferente se termină în mai multe straturi. Fibrele de asociaţie şi cele ale corpului calos sînt astăzi de asemenea considerate ca terminîndu-se în mai multe straturi. Straturile al V-lea şi al VI-lea reprezintă principalele straturi eferente. Ele conţin corpi celulari ai căror axoni pătrund în calea piramidală. Dendritele apicale ale celulelor din aceste straturi iau direcţie ascendentă, dînd naştere la colaterale, iar dendritele bazale se pot extinde lateral sau oblic în jos, prezentînd o zonă mult mai mare pentru contactul sinaptic decît corpul celular însuşi. Fibrele corpului calos şi fibrele de asociaţie îşi au de asemenea originea în straturile profunde al V-lea şi al VI-lea.

Un impuls care străbate o fibră aferentă corticală poate trece direct sau printr-o conexiune monosinaptică la o fibră corticală eferentă, însă, prin colaterale şi prin celulele corticale cu dendrite şi axoni scurţi, eferentele corticale pot forma o conexiune multisinaptică cu neuronul eferent, după cum se vede în fig. 136. În afară de aceasta, prin colateralele recu-

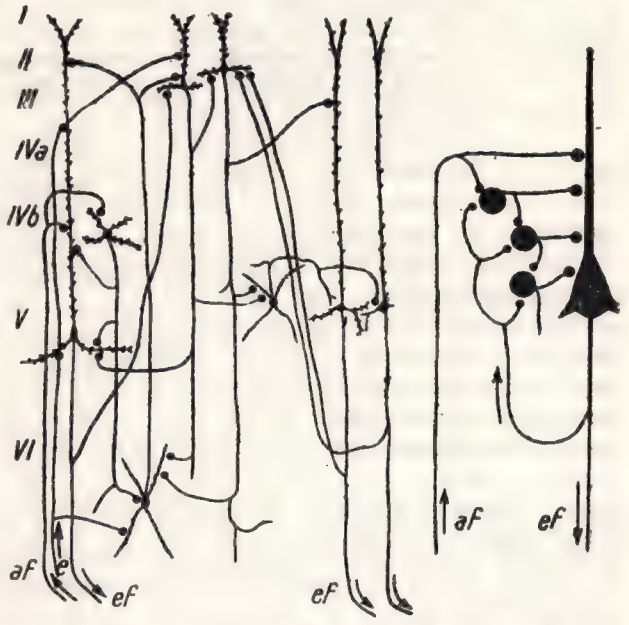


Fig. 136. — Diagrama unor lanţuri de neuroni intracorticali. De remarcat că au fost incluse puţine dendrite şi ramuri axonice. Joncţiunile sinaptice sînt indicate prin îngroşarea axonului. *af* — axon care intră în scoarţă; *ef* — axon care părăseşte scoarţa; *e* — axon al unei celule de asociaţie corticală intrazonală al cărei corp celular se află în stratul al VI-lea, în afara figurii. Diagrama din dreapta reprezintă o simplificare a diagramei din stînga. Fibra aferentă activează celula piramidală mare, care este originea fibrei eferente, precum şi a unui sistem de celule internunciale corticale; colaterala recurentă a lui *ef* trimite impulsuri din nou la sistemul internuncial. Această diagramă ilustrează planul larg pe care este organizată scoarţa cerebrală. Cifrele romane la stînga indică straturile corticale. (După Lorente de Nó în Fulton, *Physiology of the nervous system*, ed. a II-a, New York, Oxford University Press, 1949).

rente ale aferenţelor corticale, care se termină la alţi neuroni de acelaşi tip, precum şi prin colateralele recurente ale neuronilor eferenţi înşişi, se formează lanţuri circulare capabile de reexcitare sau „reverberaţie", o formaţiune funcţională care posedă importante implicaţii fiziologice.

În ansamblu, scoarţa cerebrală redusă la scheletul său absolut este asemănătoare măduvei spinării. După cum spune Lorente de Nó [37], căruia îi datorăm multe din aceste cunoştinţe, lanţurile de neuroni corticali „nu diferă cu nimic de lanţurile neuronilor intercalari în nici o parte a sistemului nervos central". El subliniază de asemenea că:

„...în scoarţa cerebrală de şoarece, celulele cu axoni ascendenţi sînt relativ numeroase, pe cînd cele cu axoni scurţi sînt relativ rare. În scoarţa umană, numărul celulelor cu axoni ascendenţi este crescut, dar numărul celor cu axoni scurţi este mult mai mare, astfel încît, în unele regiuni corticale, ele depăşesc celulele cu axoni descendenţi. Mai mult decît atît, numărul mai mare de celule cu axoni scurţi nu este limitat la un anumit strat, ci se găseşte în toate straturile, deşi în unele regiuni corticale creşterea numerică este mai pronunţată pentru anumite straturi, de exemplu în aria striată a stratului al IV-lea şi în aria motorie a stratului al V-lea. *Cajal presupunea că numărul mare de celule cu axoni scurţi constituie expresia anatomică a fineţei funcţiei cerebrale la om.* În prezent, această presupunere reprezintă aproape o constatare de fapt, deoarece se ştie că transmiterea sinaptică reclamă o sumaţie de impulsuri în anumite condiţii; şi este evident că, cu cît este mai heterogenă originea sinapselor celulelor cu axoni descendenţi, cu atît devin mai rigide condiţiile pentru excitaţia liminară şi cu atît devine mai riguroasă selecţia căilor prin care pot fi conduse impulsurile. Prin reducerea numărului de celule cu axoni scurţi, fără o modificare esenţială a legăturilor lungi din lanţurile cu neuroni corticali, cortexul şoarecelui reprezintă „scheletul" scoarţei umane" [37].

Electrofiziologii [1], folosind microelectrozi care pot face înregistrări dintr-o singură celulă din profunzimea scoarţei cerebrale, au elaborat o fiziologie a scoarţei comparabilă cu cercetările histologice ale scoarţei efectuate cu ajutorul coloranţilor argentafini. Aceste studii ne apropie mai mult de înţelegerea funcţiei corticale.

Hărţi citoarhitectonice. După cum am mai menţionat, hărţile citoarhitectonice ne dau puţine informaţii asupra funcţiei. Deosebirile mari dintre cîmpurile citoarhitectonice oglindesc corelaţii funcţionale, deşi nu este necesar să credem că orice diferenţă citoarhitectonică, cît de mică, reprezintă o deosebire funcţională sau că orice funcţie cere o citoarhitectonică unică. Unii autori care au cercetat citoarhitectonica au dat dovadă de exces de zel, împărţind straturile corticale în substraturi din ce în ce mai multe, iar ariile corticale în subarii din ce în ce mai mici. Multe din aceste diviziuni propuse, aproape toate bazate pe criterii subiective, necantitative, nu au fost confirmate de către alţi observatori care au examinat aceleaşi secţiuni. Multe limite citoarhitectonice nu sînt constatate de la un animal la altul, iar variaţiile se datoresc deseori distorsiunilor produse mecanic de pliurile corticale care diferă considerabil de la un creier la altul, în cadrul unei specii. Este interesant că atitudinea de revoltă împotriva parcelării a fost iniţiată de doi psihologi [29] înaintea neuroanatomiştilor.

Experienţele asupra scoarţei cerebrale sînt frecvent descrise cu folosirea termenilor de: fisuri, sulcusuri, girusuri şi lobi. Tipul de fisură a creierului de maimuţă rhesus, un animal obişnuit de laborator, este pre-

zentat în fig. 137. Se poate observa că creierul de maimuță este în esență similar cu cel al omului, însă mai simplu. Hărțile citoarhitectonice oferă de asemenea o terminologie pentru descrierea scoarței, terminologie care este deseori mai concisă decît descrierea prin termenii de fisuri și circumvoluții. Este imposibil să urmărim literatura prezentă și trecută privitoare la studiile pe maimuță, fără să cunoaștem harta lui Brodmann. Această

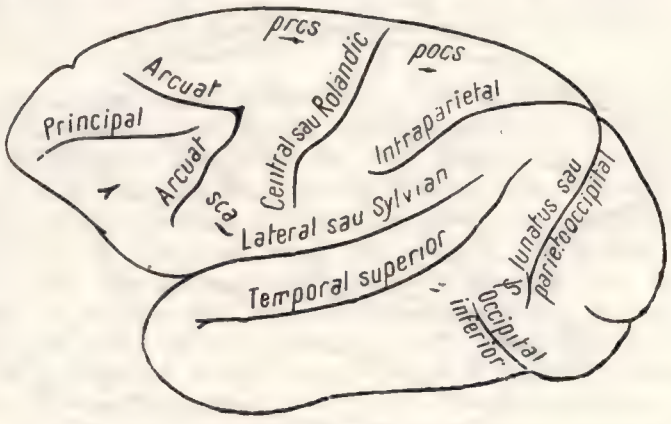


Fig. 137. — Vedere dorsolaterală a emisferei cerebrale stîngi de Macaca mulatta, prezentînd aspectul și denumirile sulcusurilor. A se observa următoarele diferențe față de creierul uman: *1* — sulcusuri mai puține și mai simple; *2* — lobul prefrontal mai mic; *3* — traiectul ascendent al fisurilor intraparietală, laterală și temporală superioară (deci regiunea parietală posterioară mai puțin dezvoltată); *4* — dezvoltarea mai redusă a sulcusurilor precentral superior (*prcs*) și postcentral (*pocs*). Sulcusul subcentral anterior (*SCA*) poate corespunde șanțului precentral inferior al omului. (După Bonin și Nailey, *The Neocortex of Macaca mulatta*, Urbana, University of Illinois Press, 1947).

hartă modificată de frații Vogt [62], precum și alta elaborată de Bonin și Bailey [6] sînt reproduse spre consultare în fig. 138 *.

Pentru interpretarea acestor hărți trebuie să înțelegem că limitele nu sînt stricte; dimpotrivă, un tip de cortex se continuă cu altul. Terminologia lui Brodmann poate fi modificată pentru a corespunde cercetărilor moderne. Expresia „ariile 3—1—2" poate fi reținută, chiar dacă deosebirile dintre 3 și 1 nu pot fi reale, iar 2 nu există. Tot astfel utilizarea expresiei „ariile 9—12" oglindește scepticismul asupra semnificației deose-

* În această hartă, litera inițială provine de la numele lobului. Cifrele folosite de Brodmann și alții pot fi mai ușor memorate, dacă se înțelege modul în care au fost stabilite. Creierul maimuței a fost tăiat orizontal de către Brodmann, astfel încît regiunea precentrală și cea postcentrală au apărut în primele secțiuni. Acestea au fost desemnate cu numere mici (1—8) pe măsură ce s-a întîlnit o citoarhitectonică diferită. Se va observa că numerele merg dinspre regiunea frontală spre cea posterioară. Următorul grup important de numere (9—12) este frontal; 17—19 sînt numere occipitale; 20—22 sînt în lobul temporal în ordinea apariției lor pe secțiunile orizontale în serie.

birilor dintre subarii, însă desemnează o regiune pentru care nu există un alt termen unanim acceptat, deoarece unii autori fac obiecţii împotriva cuvîntului „prefrontal". În descrierea de mai jos, literele reprezintă terminologia lui von Bonin şi Bailey. Cifrele sînt cele ale lui Brodmann, modificate ocazional. Unele din ariile care interesează funcţia motorie vor fi discutate detaliat, altele vor fi descrise în capitolele ulterioare.

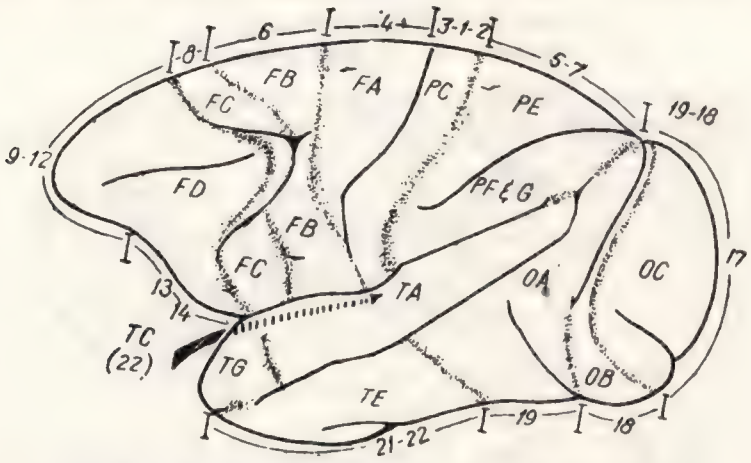


Fig. 138. Harta citoarhitectonică a creierului de maimuţă, cu raportarea terminologiei lui Brodmann (cifre) la aceea a lui Bonin şi Bailey (litere). Ariile şi legătura denumirilor nu sînt decît aproximative.

FA (aria 4) este cortexul agranular care începe în profunzimea fisurii centrale şi se întinde pînă la suprafaţa liberă a girusului precentral. Substanţa cenuşie este aici groasă (3,5—5,0 mm); prezenţa celulelor piramidale gigante Betz în stratul al V-lea constituie criteriul principal pentru determinarea marginii anterioare. Deoarece nu s-a căzut de acord asupra dimensiunilor necesare pentru calificarea unei celule drept celulă Betz, limita anterioară nu este nici ea definitiv stabilită. Dovada histologică a unei a 4-a benzi lipseşte.

FB, împreună cu FA, corespunde în linii mari *ariei 6* a lui Brodmann, deşi linia posterioară, după cum s-a observat, prezintă fluctuaţii considerabile; şi în această arie, scoarţa este groasă şi agranulară, dar celulele piramidale gigante (Betz) sînt absente în stratul al V-lea.

FC, care corespunde *ariei 8* a lui Brodmann modificate, este o bandă de tranziţie, cu un strat granular intern slab dezvoltat; ea se întinde în jurul polului frontal. Pe suprafaţa laterală, FC este în mare parte situat în cele două braţe ale V-ului format de şanţul arcuat, însă iese din ele lateral. Restul lobului frontal (FD sau *aria 9—12*) este destul de uniform ca structură, cu excepţia unei arii în jurul extremităţii posterioare a fisurii principale.

PB este aproape în întregime implantat în profunzimea fisurii centrale şi poate fi uşor identificat. Ca şi alte zone senzoriale primare, PB este un coniocortex („cortex pulverulent", denumire dată pe baza caracterului său intens granular). PC, care ocupă suprafaţa liberă a circumvoluţiei postcentrale, îşi pierde granulaţia excesivă şi devine homotipic, adică toate cele şase straturi sînt prezente şi nici unul nu este „supradezvoltat". Deoarece von Bonin şi Bailey au arătat că aria este inexistentă, limita posterioară a ariei PC este situată întrucîtva anterior faţă de circumvoluţia postcentrală superioară. Cele două terminologii pot fi puse în concordanţă, dacă vorbim despre *ariile 3 şi 1 ale lui Brodmann.*

Restul ariilor care intervin în special în discuţia despre funcţia motorie, sînt cele două benzi concentrice care înconjură aria striată (aria vizuală primară), lată şi uşor identificabilă, care la maimuţe, spre deosebire de om, se întinde pe suprafaţa liberă a lobului occipital. Tranziţia de la OC la aria 17 este netă, OB sau aria 18 fiind homotipică şi caracterizată prin prezenţa unor celule foarte mari în stratul al III-lea. Limitele dintre OB şi OA, şi dintre OA şi lobul parietal, nu sînt nete, iar analiza citoarhitectonică este îngreunată de prezenţa şanţurilor profunde din această regiune. Fraţii Vogt, von Bonin şi Bailey sînt de acord să limiteze aria 17 mai ales la peretele posterior al sulcusului lunat. Întreaga regiune poate fi denumită *aria 18—19* fără să se neglijeze principalele criterii citoarhitectonice.

Calea corticospinală sau piramidală [44]. Prin definiţie, calea piramidală se compune din fibrele care îşi au originea în scoarţa cerebrală şi ajung la măduva spinării prin piramidele bulbare *. După cum arată numele lor, aceste structuri bulbare au un aspect piramidal, iar numele căii derivă din acest fapt. Numai în mod accidental şi incidental o porţiune a acestei căi îşi are originea în celule mari, net vizibile, de formă piramidală, cum sînt celulele Betz. Termenul de „cale piramidală" nu implică nicidecum că fibrele ar porni din asemenea celule ; de fapt, denumirea a fost dată înainte ca forma celulelor de origine să fi fost cunoscută **. Fără discuţie, fibrele care pleacă de la scoarţă la nucleii nervilor motori cranieni sînt similare din punct de vedere funcţional cu cele care merg la segmentele spinale. Deşi fibrele din grupul precedent nu trec prin piramide, ele nu trebuie confundate cu cele care sînt denumite fibre extrapiramidale. Unele fibre corticobulbare se termină la nucleii intercalari şi sînt greu de separat morfologic sau experimental de cele care se termină direct în nucleii nervilor motori.

Se consideră astăzi că întreaga cale piramidală ia naştere în scoarţa cerebrală ; se afirmă că degenerescenţa piramidelor este completă după decorticare [41]. Concepţia conform căreia calea piramidală îşi are originea exclusiv în celulele gigante Betz este eronată, calea îşi are originea şi în celulele mici situate în straturile al III-lea pînă la al VI-lea. La om, aria motorie a fiecărei emisfere conţine aproape 34 000 de celule Betz, suficiente pentru a explica proporţia de 2% fibre cu diametre mari variind între 11 şi 20 μ, însă nu suficiente pentru a explica cei un milion de axoni ai fiecărei piramide bulbare. Fig. 139 prezintă repartiţia diametrelor fibrelor mielinizate, care constituie partea principală a căii piramidale [30]. Celelalte fibre ale acestei căi sînt nemielinizate şi proporţia lor a fost evaluată recent [14] la 6% din total. Se ştie prea puţin despre originea şi funcţia lor.

Concepţia după care calea piramidală îşi are originea exclusiv în aria motorie este o altă concepţie eronată. Proporţia de fibre care îşi au ori-

---

* Deşi datele anatomice recente care arată că piramidele pot conţine fibre ascendente nu au fost contrazise, totuşi datele funcţionale pledează împotriva existenţei lor.

** Unele fibre din piramide dau ramuri colaterale la nucleii pontini şi poate şi la formaţiunea reticulară a bulbului. Dacă aceste colaterale ar ajunge la măduva spinării fără sinapsă, ele ar fi corticospinale, nu piramidale. În afară de aceasta, din cauza acestei colateralizări este posibil ca delimitarea dintre fibrele piramidale şi cele extrapiramidale să fie depăşită.

ginea în girusul precentral este evaluată la numai 20—24% din total (fig. 140). O altă componentă importantă provine din girusul postcentral — 20% după Levin și Bradford [33]. Astfel în cazul cel mai bun, cele două girusuri centrale contribuie numai cu 60% la structura căii. Dacă fibrele căii pira-

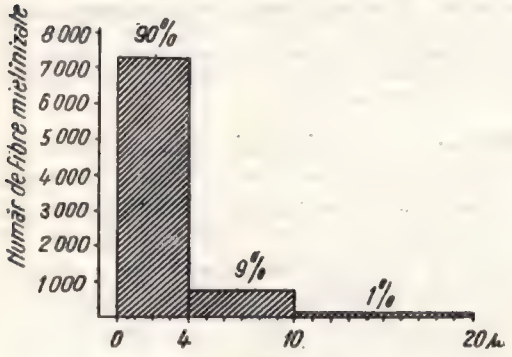


Fig. 139. — Graficul fibrelor mielinizate ale căii piramidale. (După Lassek, *J. comp. Neurol.*, 1942, *76*: 217).

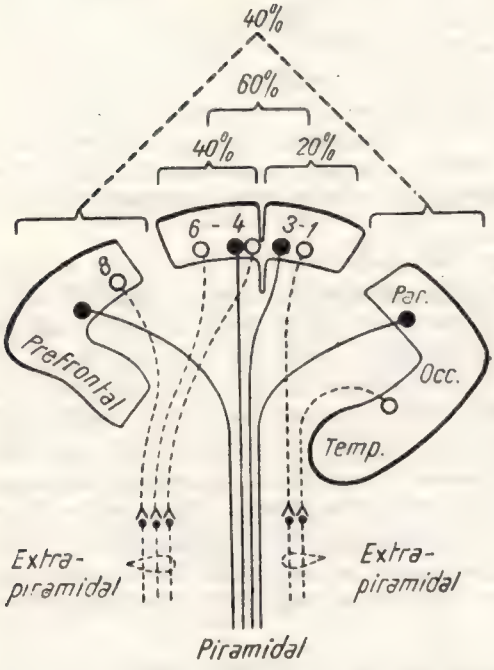


Fig. 140. — Diagramă rezumativă reprezentînd originile sistemelor piramidal și extrapiramidal care influențează neuronii motori spinali. A se observa suprapunerea ce rezultă din calea piramidală care își are originea în afara ariei precentrale și a celei postcentrale și sistemele extrapiramidale care își au originea în ariile senzorialmotorii. Evaluările cantitative și celelalte detalii vor varia în funcție de procedeul utilizat.

midale își au originea în aria 6, pe care unii autori o consideră ca o porțiune a ariei motorii, acest fapt este controversat [61]. În momentul de față, cercetările electrofiziologice și anatomice nu concordă pe deplin. Patton și Amassian [44], care au înregistrat activitatea piramidală provocată prin excitarea scoarței cerebrale, au obținut dovada unei contribuții importante din partea ariei 6, însă a unei participări relativ reduse a regiunii postcentrale, deși datele anatomice pledează pentru o proiecție piramidală din această ultimă regiune.

Proporţia de 40% fibre care nu-şi au originea în girusul precentral şi în cel postcentral trebuie să provină din lobii prefrontal, parietal posterior, occipital şi temporal [63], deşi există puţine dovezi electrofiziologice directe în această privinţă. Este posibil ca aceste fibre piramidale să reprezinte continuarea fibrelor care au emis colaterale către nucleii pontini şi reticulari. Dacă această presupunere este valabilă, ea implică importante aspecte teoretice.

Indiferent de incertitudinea relativă la originile fibrelor căii piramidale care nu pornesc din vecinătatea fisurii centrale, pare clar că nu mai putem vorbi despre o cale piramidală, ci despre căi piramidale. Dacă neuronii căii piramidale cu origini corticale diferite deservesc funcţii diferite şi dacă unele fibre care îşi au originea în lobii occipitali şi temporali efectuează funcţii identice cu fibrele care provin din girusul precentral, — aceste fapte nu pot fi precizate fără cercetări ulterioare. Totuşi, avem acum motive puternice să punem la îndoială valoarea dicotomiei clasice între sistemul piramidal şi cel extrapiramidal, distincţie în care fiecare sistem a fost considerat omogen şi diferit de celălalt [10].

Proiecţiile extrapiramidale ale scoarţei cerebrale. Cu proiecţiile căii piramidale în raport cu punctul de origine se suprapun proiecţii ale unei serii largi de formaţiuni subcorticale, inclusiv formaţiunea reticulară a trunchiului cerebral (fig. 152). Prin aceste formaţiuni, impulsurile ajung eventual la nivelul segmentar al măduvei spinării şi pot atît să *efectueze*, cît şi să *afecteze* mişcarea. Căile extrapiramidale care pleacă de la cortex la măduva spinării se deosebesc de sistemul piramidal sau corticospinal prin două elemente: 1) lanţurile neuronilor sînt întrerupte sinaptic în ganglionii bazali sau alţi nuclei subcorticali sau în formaţiunea reticulară; 2) prin definiţie, căile nu trec prin piramidele bulbare. Aceste sisteme de neuroni pot fi denumite „sistemul extrapiramidal de origine corticală" sau prescurtat „COEPS" *. Deoarece sistemul extrapiramidal primeşte impulsuri subcorticale, COEPS nu este sinonim cu „sistemul extrapiramidal", ci se referă la partea din el care provine din scoarţa cerebrală. Principalele căi COEPS pot fi prezentate succint după cum urmează.

Sistemul corticostriat şi corticopalidal. Existenţa unui sistem corticostriat a fost presupusă de multă vreme, dar nu a putut fi demonstrată prin tehnicile obişnuite de degenerare **. Glees [26], folosind un colorant argentafin, a observat o proiecţie nemielinizată corticocaudală şi cortico-*putamen* la pisică şi maimuţă. Dusser de Barenne şi colaboratorii săi au aplicat stricnina pe scoarţa maimuţelor şi au înregistrat undele de vîrf ale stricninei *** în nucleul caudat. Impulsurile care pornesc de la cortex pot ajunge la *pallidum* prin *putamen* sau pe căi directe. Glees a obţinut trasee ale fibrelor de la aria 6 pînă la segmentul extern al globului *pallidus*. Din ganglionii bazali, impulsurile pot fi

---

* În limba engleză: „cortically originating extrapyramidal system" (N. tr.).

** Se face ablaţia unei zone delimitate de ţesut cortical. După cîtva timp animalul este sacrificat şi formaţiunile nervoase inferioare se colorează şi se cercetează histologic în vederea studierii fibrelor degenerate.

*** Stricnina provoacă sincronizarea descărcărilor unui mare număr de neuroni. Rezultatul este apariţia de unde de vîrf periodice la capătul neuronilor, în altă parte a scoarţei sau într-un nucleu subcortical. Deoarece undele de vîrf suferă o dispersiune temporară la nivelul primei sinapse, înregistrarea unei unde de vîrf înseamnă o conexiune directă între punctele de înregistrare şi de stricninizare. „Neuronografia după stricnină" reprezintă un adjuvant util al anatomiei funcţionale.

transmise de-a lungul fasciculului lenticular şi al ansei lenticulare; după ce străbat o sinapsă în cîmpul Forel, impulsurile ajung la tegmentul situat pe linia mediană. O proiecţie mai directă a ariilor 4 şi 6 pătrunde în nucleii mezencefalici, inclusiv nucleul roşu.

Sistemul corticotalamic. În general, o arie corticală specifică trimite fibre la nucleul talamic de la care primeşte fibre. Această reciprocitate se constată atît în cortexul motor, cît şi în cortexul senzorial şi de asociaţie.

Sistemul corticoreticulat. Rossi şi Brodal [49], folosind o metodă de coloraţie argentafină, au constatat că fibrele corticoreticulate îşi au originea în multe arii ale cortexului cerebral, dar mai ales în regiunea senzorialmotorie, şi în primul rînd în aria motorie. Aceste fibre se termină cu predominanţă în reticulul pontin şi în bulb, dorsal faţă de oliva inferioară. Proiecţia este bilaterală şi slab organizată somatotopic sau chiar de loc. Terminaţiile acestei proiecţii sînt situate în regiunile de la care pornesc căile reticulospinale şi asigură o conexiune extrapiramidală a scoarţei cu neuronii motori spinali. Mai mulţi cercetători [2, 3] au arătat că prin excitaţie corticală pot fi activate unităţi reticulate izolate; latenţa răspunsului (2—6 milisec.) arată că conexiunea este un neuron corticoreticulat. Unele din aceste conexiuni pot fi realizate de colateralele căii piramidale.

Sistemul corticopontin. Fiecare din cei patru lobi principali ai creierului trimite proiecţii în punte, calea frontopontină fiind proiecţia cea mai mare. Ea provine de asemenea din ariile 4 şi 6. Pe lîngă trimiterea de impulsuri la cerebel, acest important sistem al primatelor emite colateralele spre structurile mezencefalice, cum este, de exemplu, substanţa neagră. După părerea lui Cajal, unele fibre corticopontine sînt, de fapt, colaterale ale fibrelor corticospinale.

Sistemul COEPS trimite nu numai căi multisinaptice spre măduva spinării, dar şi căi recurente sau de tip „feed-back" care pornesc de la scoarţă, trec prin structurile subcorticale şi revin la scoarţă. Există cel puţin trei asemenea căi potenţiale care pleacă de la scoarţă şi merg: 1) pe calea corticopontocerebeloasă şi revin pe calea dentatotalamocorticală; 2) prin colaterale de la calea corticopontină şi de la fibre corticospinale directe la substanţa neagră şi de acolo prin fibrele nigro-striate la bucla descrisă mai jos şi 3) pe calea proiecţiilor corticostriatopalidale, după aceea prin nucleul anteroventral al talamusului şi prin proiecţiile sale la ariile motorii.

Funcţia motorie

Calea piramidală. Un singur punct din aria motorie a scoarţei poate fi excitat, iar descărcarea care rezultă în calea piramidală poate fi înregistrată în orice punct de pe traiectul ei — din interneuronii măduvei spinării, din rădăcinile şi nervii motori sau din muşchi. De fapt, un punct de pe cortexul motor şi fibrele piramidale la care acesta dă naştere pot fi tratate asemenea segmentului aferent al unui arc reflex şi pot fi supuse aceluiaşi fel de analiză. Excitaţiile a două puncte corticale pot acţiona reciproc, ca şi excitaţiile a doi nervi aferenţi.

Răspunsurile D şi I. Prima întrebare care se pune este: ce este excitat cînd se aplică electrozii pe suprafaţa corticală a ariei motorii? Celulele de origine ale căii piramidale? Neuronii intracorticali care se termină în aceste celule? Deoarece intervin prea multe etaje, răspunsul unui muşchi sau chiar al unui nerv la excitaţia cortexului motor nu va furniza, evident, informaţii prea ample.

Patton şi Amassian [43, 44] au introdus un microelectrod de înregistrare în piramida bulbară sau în calea piramidală a măduvei cervicale şi au excitat cortexul motor. Pe înregistrările astfel obţinute (fig. 141), prima deviaţie (unda D) este o undă pozitivă stabilă, cu latenţă scurtă (0,7 milisec.) şi de scurtă durată. Această undă este urmată de o serie de unde pozitive, neregulate sau imperfect ritmice, care încep după un interval de timp mai lung (2,0—2,5 milisec.) şi au o durată de multe milisecunde. Prima undă a fost denumită unda D, deoarece analiza a arătat că ea apare cînd curentul electric excită *direct* celulele din care provin axonii căii piramidale. Undele următoare au fost denumite unde I, deoarece analiza a arătat că ele erau produse prin excitaţia *indirectă* a neuronilor căii piramidale. Latenţa mai lungă a undelor I a fost pusă pe seama timpului necesar pentru străbaterea lanţurilor de neuroni intracorticali.

Experienţele care au dus la această concluzie arată cum poate fi efectuată o analiză neurofiziologică. Pe scurt, unda D, în comparaţie cu undele I, a fost mai rezistentă la anestezie, anoxie etc., a avut un ciclu de restabilire mai scurt şi a persistat în cazul extirpării scoarţei şi al excitării substanţei albe subiacente (fig. 141). În „experienţele de pătrundere", undele I apăreau exclusiv cînd vîrful electrodului de stimulare se găsea în interiorul scoarţei. Cînd electrodul de stimulare era deplasat în sens rostral, unda D dispărea, dar unda I persista un anumit interval. Această observaţie ne va ajuta la rezolvarea unora din aspectele controversate ale localizării în cortexul motor.

Viteza de conducere. În general, axonii piramidali sînt mici, mai puţin de 2% avînd diametrul corespunzător grupei I (11—22μ). Viteza maximă de conducere în porţiunea spinală a căii este, după Lloyd [36], Bernhard şi colab. [5] de 60—70 m/sec. Diferenţa de viteză denotă că axonii dintre scoarţă şi piramidă sînt mai mari decît cei situaţi dedesubtul piramidei, fibrele subţiindu-se prin colateralizare în măduva spinării.

Etajul spinal al funcţiei sistemului piramidal. Pentru formarea unei imagini complete a activităţii căii piramidale este necesar cunoaşterea modului în care sînt excitaţi interneuronii şi neuronii motori ai măduvei spinării. La pisică, Lloyd [36] a utilizat microelectrozi pentru a face înregistrări de pe grupele nucleare ale substanţei cenuşii spinale în timpul excitaţiei piramidelor bulbare (fig. 142). (Întregul bulb, cu excepţia piramidelor, a fost secţionat sub nivelul electrozilor de stimulare, pentru a preveni activarea fibrelor descendente din sistemul extrapiramidal şi a fost efectuată o decerebrare mediocoliculară, pentru a preveni urcarea impulsurilor în zonele senzoriale şi activarea de către aceste impulsuri a căii piramidale la nivelul scoarţei cerebrale).

Dat fiind marea forţă şi rapiditatea contracţiilor voluntare la animalele indemne, cercetările lui Lloyd au decelat o surprinzătoare cantitate de „inerţie" în etajul spinal al funcţiei căii piramidale. Un singur impuls a provocat descărcarea numai a celulelor nucleului bazilar extern, situat în substanţa cenuşie imediat dedesubtul fibrelor căii piramidale. Impulsul piramidal a sosit cu 4,5 milisec. după excitarea piramidelor şi a provocat descărcarea aproape imediată a cîtorva celule bazilare externe. Această latenţă reprezintă în mare măsură timpul de conducere în calea piramidală. Pentru a provoca descărcarea nucleului intermediar Cajal a fost necesară o excitaţie repetată. Cercetînd excitabilitatea acestui nucleu prin impulsuri spinale, Lloyd a arătat că s-a produs o întîrziere nucleară de 4,5 milisec. înainte de descărcarea nucleului bazilar extern în nucleul

intermediar. Alte 3 milisec. au trecut pînă la facilitarea neuronilor motori, ceea ce denotă o altă întîrziere nucleară în nucleul intermediar. Prin continuarea aplicării de stimuli repetaţi, latenţa dintre sosirea unui impuls la segmentul spinal şi facilitarea neuronului motor s-a redus la 1,0 milisec.

Din aceste cercetări se poate trage concluzia că sînt interesate două sisteme de interneuroni, unul la nivelul etajului cortical şi altul la nivelul

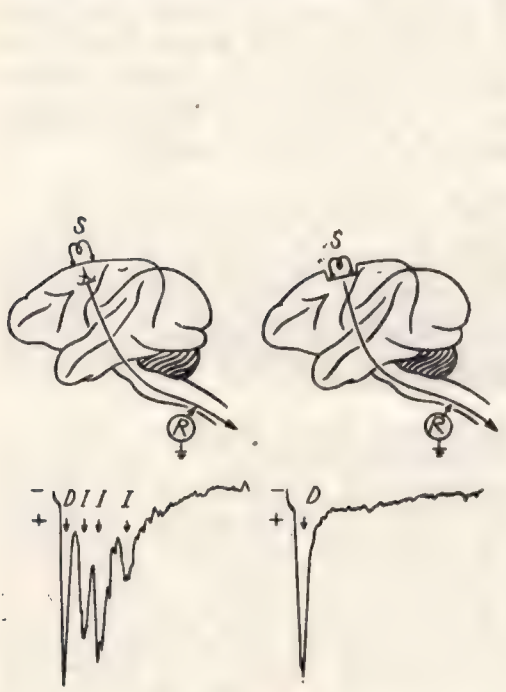


Fig. 141. — Răspunsurile căii piramidale la excitaţia cortexului motor (stînga) şi a substanţei albe (dreapta) la maimuţe. Electrodul de înregistrare în coloana laterală a măduvei spinării la nivelul C_1. Deviaţia în jos arată pozitivitate la electrodul din calea piramidală. Sînt marcate undele *D* şi *I*. (După Patton şi Amassian, în *„Handbook of Physiology"* — sub tipar).

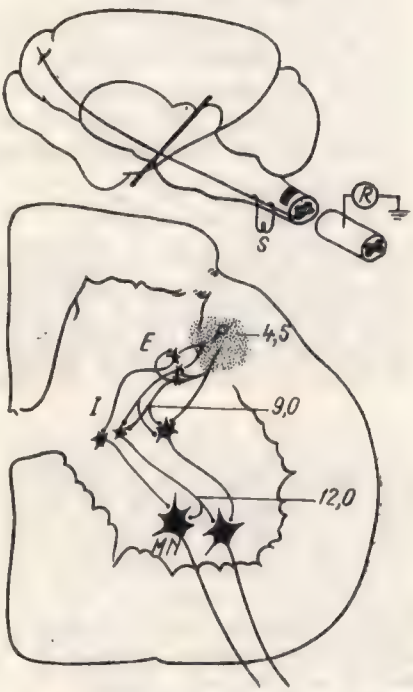


Fig. 142. —Diagrama experienţei lui Lloyd privind activarea nucleilor spinali prin descărcarea căii piramidale. Desenul de sus arată poziţiile electrozilor de stimulare şi de înregistrare şi ale ablaţiilor cerebrale pentru eliminarea conducerii nepiramidale. Timpul notat la fiecare nivel reprezintă prima facilitare decelabilă a neuronilor nucleari. Prin scădere se obţine latenţa nucleară în *nucleul precedent*. *P* — calea piramidală; *E* — celule bazilare externe; *I* — nucleul intermediar Cajal: *MN* — neuronul motor. (După Lloyd, *J. Neurophysiol.*, 1941, *4*: 525).

etajului spinal al activării căii piramidale. Ca urmare, mişcările provocate prin excitaţia corticală vor avea proprietăţi similare celor pe care interneuronii le conferă acţiunii reflexe spinale, iar fenomenele consecutive vor putea fi de asemenea prevăzute pe această bază.

Proprietăţile de excitabilitate ale cortexului motor şi căile sale eferente (piramidală şi extrapiramidală). *Inervaţia reciprocă.* Sherrington a demonstrat în anul 1889 că, pe fondul unei contracţii musculare

reflexe, stimularea unui punct cortical* poate să excite neuronii motori flexori şi să inhibeze neuronii motori antagonişti extensori — un „punct flexor". Invers, stimularea unui punct învecinat poate să excite neuronii motori extensori şi să inhibeze neuronii motori flexori antagonişti — un „punct extensor". Sediul inhibiţiei se află în măduva spinării, deoarece acelaşi fenomen a fost demonstrat prin excitarea substanţei albe dedesubtul punctului flexor şi al celui extensor. Faptul că inervaţia reciprocă a muşchilor de către calea piramidală a fost pusă la îndoială este firesc, deoarece: 1) punctul flexor şi cel extensor se pot suprapune întrucîtva şi 2) neuronii intracorticali pot trimite impulsuri de la un punct la celălalt, ambele feluri de impulsuri dînd contracţia concomitentă a flexorilor şi extensorilor.

Latenţa mişcărilor produse cortical ca răspuns la un stimul repetat (timpul de sumaţie) poate avea o durată de cîteva secunde, interval în timpul căruia trec peste 100 de impulsuri de-a lungul căii piramidale. În schimb, omul poate provoca un răspuns voluntar la un semnal în mai puţin de 1/5 sec. Studiile analitice arată viteze de conducere şi întîrzieri nucleare în interneuronii spinali măsurate în milisecunde. Asemenea latenţe prelungite ale mişcării ca răspuns la excitaţia corticală trebuie să reprezinte deci o acţiune reciprocă între efectele de excitaţie şi cele de inhibiţie, ca rezultat al unei stimulări mixte a ceea ce putem denumi în mod larg fibre ale căii piramidale care se excită „extensor" şi fibre care se excită „flexor".

Postdescărcarea. Mişcarea provocată de stimularea cortexului motor continuă deseori mult timp după încetarea stimulării. Această postdescărcare este la început susţinută („tonică") şi apoi ia aspectul unei serii de contracţii ritmice („clonică"). Aceeaşi succesiune de fenomene se observă în accesele epileptice de tip jacksonian. Este just ca epilepsia provocată experimental să fie atribuită interneuronilor corticali, care acţionează în circuite închise sau autoreexcitante.

Facilitarea [16]. Bubnoff şi Heidenhain [9] au observat că stimularea unui punct cortical poate facilita (sau inhiba) răspunsul unui alt punct. Facilitarea se manifestă printr-un răspuns mai intens la un şoc de testare cortical dacă acesta este precedat de un şoc cortical condiţionat decît dacă este aplicat singur. De fapt, stimularea unui punct poate nu numai să faciliteze, dar şi să descarce în mod real fibrele căii piramidale care îşi au originea în alt punct cortical. De exemplu, stimularea neuronilor din aria 6 poate provoca descărcarea neuronilor din aria 4. În această activare sînt incluse atît fibrele intracorticale difuze, cît şi cele de asociaţie arcuate. Cînd descărcarea unei arii stimulate reuşeşte să provoace descărcarea unei alte arii, se produce facilitarea. Durata facilitării în acest sistem se măsoară în secunde, 13 secunde fiind durata tipică. Acţiunea reciprocă de facilitare are loc şi la nivelul complexului interneuronal spinal, iar activitatea la acest nivel, ca şi în cortex, prezintă importanţă pentru interpretarea experienţelor asupra localizării corticale.

Extincţia [16]. La intervale mai lungi decît cele necesare pentru a demonstra facilitarea, răspunsul la un stimul-test poate fi *mai redus* dacă

---

* Un punct cortical nu este o entitate fiziologică, anatomică sau fizică, ci este pur şi simplu punctul în care sînt plasaţi electrozii. Curentul poate, de exemplu, să excite neuronii la distanţă de „punct".

stimulul urmează după un stimul de condiţionare, decît dacă este provocat singur. Dusser de Barenne şi McCulloch [16] au dat acestui fenomen denumirea de „extincţie", pentru a folosi un termen care să nu fie limitat de un mecanism specific. Lipsa de răspuns are caracter cortical, nu spinal, şi este locală, devenind din ce în ce mai puţin aparentă, dacă electrozii care provoacă şocurile de testare sînt deplasaţi cu cîţiva milimetri faţă de electrozii de condiţionare. *Extincţia* a fost definită ca diminuarea sau absenţa răspunsului la stimularea unui focar motor, după o stimulare anterioară a *aceluiaşi* focar. *Inhibiţia* reprezintă de asemenea diminuarea sau absenţa unui răspuns aşteptat, însă ea este manifestă cînd stimulul-test a fost precedat de excitaţia unui *alt* punct cortical, punct în care poate fi provocat un răspuns antagonist. Deoarece celulele Betz care deservesc muşchii antagonişti nu pot fi perfect separate, această distincţie nu este suficientă. De fapt, legătura dintre extincţie şi inhibiţie, supresiunea, variaţiile de voltaj şi modificările pH în scoarţa cerebrală nu sînt pe deplin elucidate, iar faptul dacă extincţia există într-adevăr, a fost pus la îndoială [44].

Labilitatea[2]. Ţinînd seama de facilitarea, inhibiţia şi extincţia care rezultă din stimularea corticală, se poate presupune că cortexul motor manifestă o oarecare labilitate a răspunsului. Nu orice intensitate sau frecvenţă de stimulare dau aceleaşi rezultate, iar stimuli aparent asemănători nu dau răspunsuri identice. Denumirile date diverselor manifestări ale acestei „instabilităţi a punctului cortical" nu ne interesează neapărat. O manifestare a labilităţii este explicabilă prin facilitarea intracorticală; o altă manifestare constă într-o variaţie a răspunsului, în cazul modificării parametrilor stimulului.

Lilly şi colab. [35] au variat şi au urmărit durata impulsului, precum şi amplitudinea şi frecvenţa excitaţiei corticale. 1) Diverse combinaţii de amplitudine şi durată au constituit o etapă intermediară de excitare a celulelor eferente; 2) stimulii dintr-o a doua serie de durate şi amplitudini au excitat atît celulele, cît şi fibrele eferente din substanţa albă şi 3) impulsuri unidirecţionale puternice de lungă durată au distrus celulele şi eventual fibrele din imediata vecinătate a electrodului de stimulare. (Aceasta se evită prin utilizarea stimulatorului Lilly pentru impulsul invers). Se înţelege deci că, dacă stimuli cu parametri diferiţi excită structuri diferite şi dacă unii stimuli lezează fibrele, se pot obţine rezultate net diferite de către cercetători diferiţi sau chiar de către acelaşi cercetător în timpul excitaţiilor succesive ale scoarţei cerebrale.

Depresiunea difuză. Leão [32] a observat că stimuli electrici, mecanici sau chimici aplicaţi pe scoarţa cerebrală, provoacă o depresiune a activităţii electrice spontane a scoarţei, care se propagă lent. Această depresiune difuzează de-a lungul scoarţei cu o frecvenţă de 2—3 mm/min. şi persistă în oricare punct 2—6 minute. Ea se manifestă de asemenea printr-o excitabilitate corticală scăzută faţă de excitaţie, o modificare lentă a potenţialului de echilibru („steady potential"), vasodilataţie şi o creştere a rezistenţei electrice a scoarţei [60].

Depresiunea difuză este un fenomen accentuat la iepure, dar cu o comportare mai capricioasă la pisică şi maimuţă. Marshall [39, 40] a arătat că această depresiune reprezintă un artefact experimental important, provocat prin deshidratarea şi răcirea scoarţei cerebrale, cînd aceasta este larg expusă. Depresiunea poate fi prevenită prin protejarea scoarţei cu ulei mineral sau poate fi provocată prin deshidratarea animalului administrîndu-i zaharoză pe cale intravenoasă. Studiul lui Marshall arată că

depresiunea difuză reprezintă un fenomen patologic al scoarței. Depresiunea difuză este importantă ca sursă de erori în experiențele pe scoarța cerebrală și poate avea un anumit rol în depresiunea corticală generală, care se produce după accesele epileptice.

Înainte de studiul lui Marshall se credea că excitația benzilor specifice ale scoarței cerebrale (cu traiect mediolateral) ar provoca o diminuare importantă a activității electrice și a excitabilității. Acestui fenomen i s-a dat denumirea de „supresiune" și s-a considerat că el ar fi realizat prin intermediul circuitelor ce trec prin ganglionii bazali și revin la scoarța cerebrală. Experiențele lui Marshall [39] și ale lui Sloan și Jasper [53] arată că această „supresiune" este același lucru cu depresiunea difuză a lui Leão și că ea poate fi provocată în orice punct al scoarței, și nu în mod specific pentru așa-numitele benzi supresoare.

Organizarea somatotopică a cortexului motor. Faptul că diverse porțiuni ale corpului se mișcă în cazul excitării a diferite porțiuni ale girusului precentral este cunoscut de aproape un secol, însă natura și amănuntele acestei reprezentări somatotopice constituie încă un obiect de cercetare experimentală și de controversă. Termenii „reprezentare a corpului", „organizare topografică" sînt sinonimi. Toți au aceeași semnificație, și anume că celulele corticale care dau naștere la fibrele descendente ce activează diverse grupe musculare sînt în linii mari în aceeași relație unele cu altele ca și mușchii corpului între ei. Pe de altă parte, după unii autori, sînt reprezentate mai degrabă mișcări decît mușchi.

Figura 143 prezintă succesiunea reprezentării motorii, ilustrată prin structuri ale corpului. Părțile corpului nu sînt reprezentate în ordine, aria piciorului este reprezentată median, aria feței lateral, iar aria brațului este situată între primele două. La om, o mare parte din aria piciorului este situată în scizura longitudinală, iar o mare parte din aria motorie a brațului și feței se află în peretele anterior al scizurii centrale. La maimuță, cea mai mare parte din aria motorie se află pe suprafața liberă.

O importantă deducție funcțională poate fi făcută pe baza proporției de spațiu cortical destinat unei anumite părți a corpului. Buzelor, limbii, policelui și halucelui, care sînt deosebit de mobile și capabile de o mișcare gradată fin, le sînt destinate spații corticale mai mari, decît degetelor, care sînt mai puțin mobile. Ariile corticale pentru mînă și picior au în linii mari aceeași dimensiune ca totalul celor care dirijează mișcările tuturor celorlalți mușchi ai membrelor. Această dispoziție arată că mișcările fin gradate se obțin prin cea mai simplă din toate metodele și anume asigurarea unui număr mai bogat de neuroni eferenți. Deoarece celulele eferente, în special celulele Betz, apar sub forma de ciorchine, este probabil că nu numai numărul de celule, dar și numărul de neuroni intracorticali determină varietatea mișcării de care este capabilă mîna sau limba. În ambele cazuri este necesar un spațiu cortical. Ținînd seama de cele arătate, nu trebuie să ne surprindă faptul că gradul unei paralizii provocate de leziuni egale ca întindere ale ariilor motorii este mai mare și mai persistent la mînă decît la umăr.

Istoricul descoperirii că mișcarea poate fi produsă prin excitație corticală ilustrează faptul că observația clinică scrupuloasă și deducțiile abile pot fi îmbinate cu experiențele analitice și controlate pe animale. În anul 1870, Hughlings Jackson, marele neurolog de formație fiziologică, pe baza observațiilor sale făcute în accesele de epilepsie care își au originea în această arie, accese care-i poartă astăzi numele, a tras concluzia că există o arie motorie, organizată soma-

totopic. La un bolnav dat, accesul poate porni de la buze şi se poate întinde la faţă, apoi la braţ şi apoi la picior („mersul epilepsiei"). Hughlings Jackson [11] a argumentat că trebuie să existe, undeva în creier, structuri care au legături cu buza şi că restul musculaturii trebuie reprezentat aici în mod ordonat pentru a explica participarea succesivă şi într-o anumită ordine, în timpul declanşării accesului epileptic. Independent de aceste studii, Fritsch şi Hitzig [9]

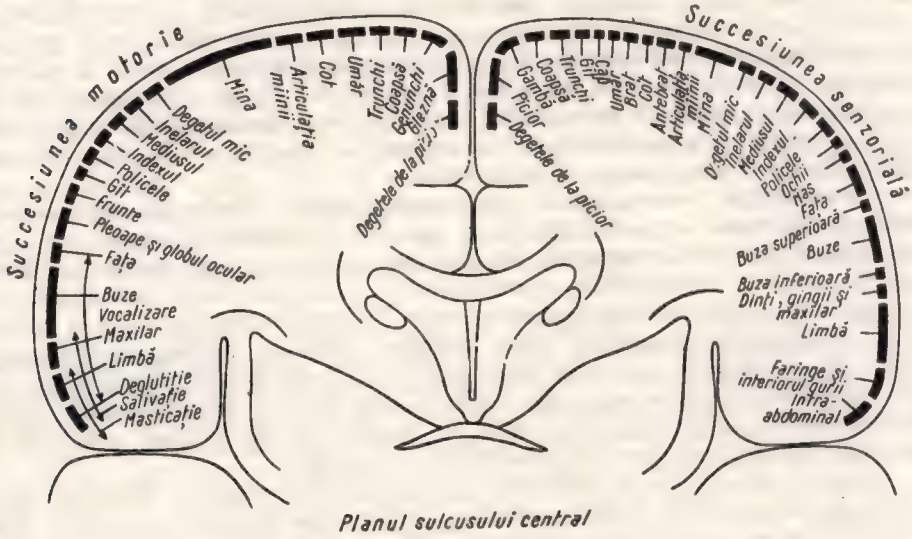


Fig. 143. — Reprezentarea sub formă de diagramă a succesiunii senzoriale şi motorii, aşa cum este obţinută prin excitaţia liminară a scoarţei cerebrale la om. Lungimea liniilor groase indică în general proporţia din ariile corticale destinată fiecărei structuri la bolnavul mediu. Totuşi aceste proporţii pot fi supuse unor variaţii foarte mari. (După Rasmussen şi Penfield, *Fed. Proc.*, 1947, *6*: 452).

au descoperit prin cercetări experimentale excitabilitatea electrică a scoarţei *motorii, aşa cum este obţinută prin excitaţia liminară a scoarţei cerebrale la* şi au adus unele dovezi privind localizarea chiar şi a unor părţi mai mici ale corpului.

Experienţe similare au fost efectuate pe maimuţe mari şi mici de către Sherrington, Fulton, Marion Hines, Woolsey şi mulţi alţii, iar pe om (în timpul unei intervenţii chirurgicale sub anestezie locală) de către Cushing şi Penfield.

Tendinţa, atît în experienţele executate pe animale, cît şi în cele pe om, a fost de a trece de la localizarea pe regiuni (faţă, braţ, picior) la reprezentarea mişcărilor articulaţiilor şi degetelor, culminînd cu părerea (Marion Hines) că muşchii izolaţi pot fi reprezentaţi separat în cortexul motor. Hughlings Jackson şi alţii care i-au urmat au exprimat o concepţie opusă. Impresionaţi de faptul că un bolnav poate recupera funcţia unui membru după distrugerea reprezentării corticale a acestui membru, stabilită în prealabil prin excitaţie, ei au susţinut ideea unei largi suprapuneri a reprezentării grupelor musculare. Sherrington s-a exprimat generalizînd că scoarţa cerebrală „gîndeşte" în termeni de mişcări, nu de muşchi; această concepţie a fost privită cu interes, în special de neurologii şi neurofiziologii englezi.

Dovezi obținute prin înregistrarea unui singur mușchi. Au fost studiate răspunsurile unui singur mușchi sau ale nervului său la excitația sistematică a cortexului motor, în vederea rezolvării problemei.

Este greu să deosebim cu ochiul liber care mușchi de la nivelul unei anumite articulații răspunde la o excitație corticală. În experiențe pe maimuțe, Chang și colab. [12] au izolat tendoanele a 13 mușchi care acționează asupra articulației tibiotarsiene și i-au fixat — 8 mușchi în același timp — la miografe. O porțiune a ariei piciorului din cortexul motor a fost divizată în mm² și excitată sistematic. Răspunsul produs în fiecare mușchi de un stimul dat a fost înregistrat pe o suprafață bidimensională a acestui mușchi în spațiul corespunzător punctului cortical excitat. S-au obținut trei rezultate principale: 1) Deseori răspundea numai unul din cei 8 mușchi, iar punctele pentru astfel de „răspunsuri izolate" ale unui mușchi dat se găseau întotdeauna în cadrul unui ansamblu (fig. 144 *stînga*). 2) Cînd răspunsurile fiecărui mușchi erau cla-

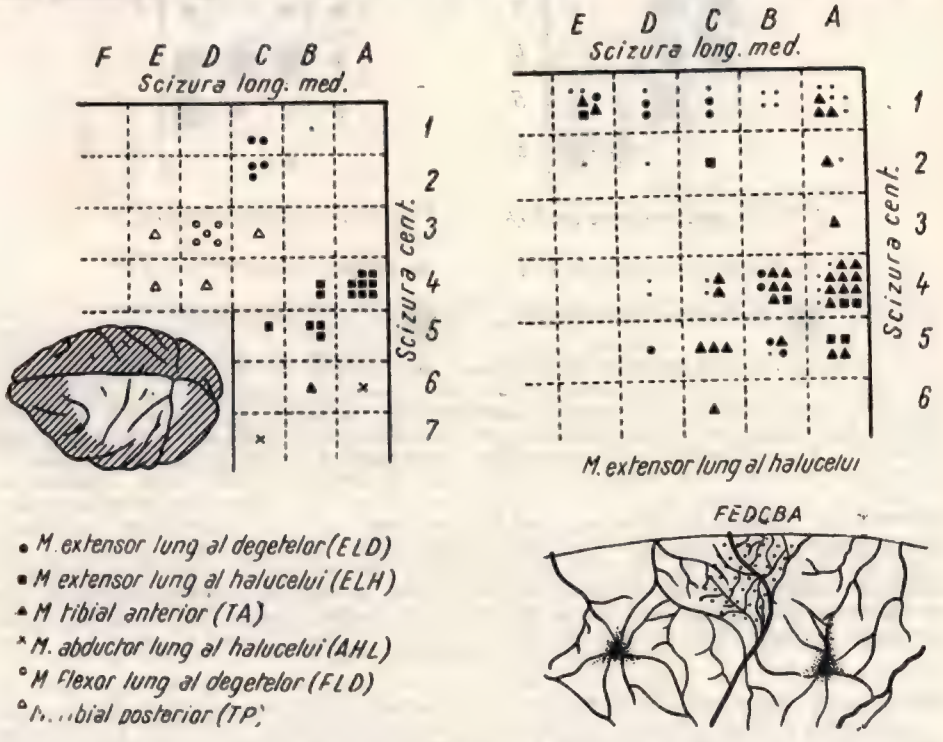


Fig. 144. — Răspunsurile mușchiului la excitația cortexului motor. Jos la dreapta — rețea de vase sanguine și de puncte excitate. *Linia neagră* mai groasă reprezintă vena care pleacă din scizura centrală pentru a pătrunde în sinusul longitudinal. Deasupra sînt două reprezentări ale acestei arii corticale mici, care sînt legate cu diagrama creierului prin litere și cifre. *Sus la stînga* se văd punctele de la care s-a obținut răspunsul într-un singur mușchi de la picior sau gleznă. A se observa că asemenea răspunsuri „izolate" se aglomerează. *Sus la dreapta* se văd punctele de la care s-a activat extensorul lung al halucelui. A se nota însă că în regiunea *AB45* răspunsurile au avut o latență scurtă; pătratele mari, 0—1,00 sec.; triunghiurile mari, 1,01—2,00 sec. Cercurile mici reprezintă latențe de 2,01—3,00 sec., iar punctele, latențe de 3,01 sec. sau mai mult. Răspunsurile mai multor mușchi au fost obținute din *rîndul 1 A—E*, probabil datorită apropierii de aria suplimentară motorie. (După Chang și colab., *J. Neurophysiol.*, 1947, *10*: 39).

sificate după latenţă, cele cu latenţa cea mai scurtă se aglomerau la punctele contigue, pe cînd punctele care dădeau răspunsuri cu o latenţă medie şi lungă aveau tendinţa de a forma inele concentrice (fig. 144 *dreapta*). 3) Cînd răspunsurile a doi muşchi oarecare erau gradate şi reprezentate pe harta corticală ca fiind mai mari sau mai mici decît răspunsurile altor muşchi, se observa o aglomerare similară (fig. 145).

Cercetărilor asupra latenţei le-au imprimat o altă orientare Bernhard şi Bohm [4], care au înregistrat latenţa impulsurilor într-un nerv muscular şi au pus-o în legătură cu punctul excitat de pe cortexul motor (fig. 146). Din nou,

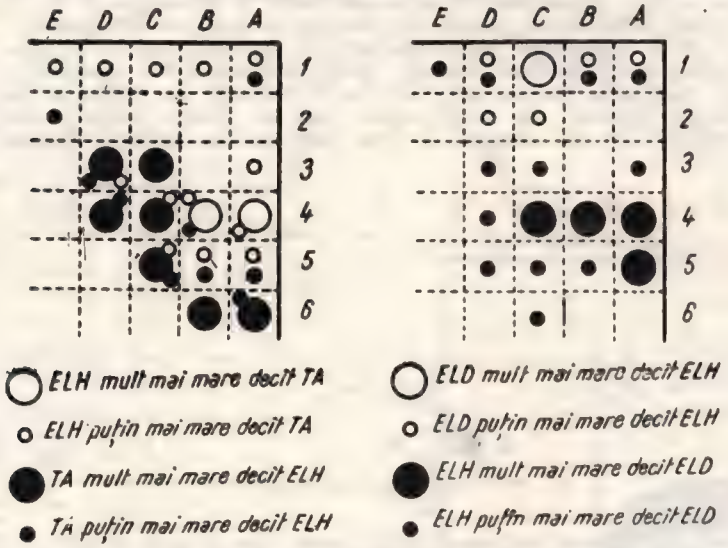


Fig. 145. — Focarele şi cîmpurile reprezentării musculare determinate de intensităţi relative de contracţie ale unor perechi de muşchi faţă de aceeaşi excitaţie corticală. A se observa că contracţiile extensorului lung al halucelui (*ELH*), în raport cu cele ale extensorului lung al degetelor (*ELD*), erau maxime în *4 ABC* şi se adaugă la *5 A*, stabilind un focar. În pătratele înconjurătoare, intensitatea relativă a contracţiilor *ELD* a fost mai mică, stabilind un cîmp. Răspunsurile *ELD* au depăşit răspunsurile *ELH* numai pentru punctele din rîndurile *1* şi *2*. A se observa pe diagrama din stînga că extensorul lung al halucelui (*ELH*) şi tibialul anterior (*TA*), care la maimuţe reprezintă părţi ale aceluiaşi muşchi, sînt mai puţin diferenţiaţi spaţial decît *ELD* şi *ELH*. A se compara această reprezentare cu fig. 146 şi 147. (După Chang şi colab., *J. Neurophysiol.*, 1947, *10*: 39).

liniile care reprezintă latenţele date au format inele concentrice. Astfel, contracţia unui muşchi poate fi provocată dintr-o arie destul de largă a cortexului motor, însă o contracţie puternică cu latenţă scurtă poate fi provocată numai dintr-un focar redus ca întindere.

Ambele cercetări menţionate duc la concepţia că celulele Betz şi alte celule corticofuge care activează grupul de neuroni motori ai unui muşchi dat sînt din punct de vedere topografic în strînsă legătură reciprocă în cortexul motor*. De fapt, aşa cum se arată în fig. 147, există un focar de neuroni înconjurat de un cîmp pentru fiecare muşchi. Focarele a doi muşchi nu se suprapun niciodată, deşi cîmpul unui muşchi poate să se suprapună cîmpului şi chiar focarului unui muşchi.

* De remarcat că axonii din pedunculi, piramide şi măduva spinării nu au asemenea legături, ci sînt în mare măsură amestecaţi între ei.

Din mai multe motive, dimensiunile focarului şi cîmpului unui muşchi dat, precum şi gradul de suprapunere cu alţi muşchi sînt probabil şi mai reduse decît se poate vedea în fig. 143—146. Proiecţiile extrapiramidale ale ariei 4 şi colateralele emise de axonii căii piramidale, care pătrund în sisteme cu o relaţie finală difuză faţă de neuronii motori, vor acoperi o grupare strînsă de celule Betz corespunzătoare unui muşchi dat. Mai departe, difuziunea transcorticală a curentului de stimulare sau a impulsurilor nervoase în neuronii intracorticali va masca de asemenea o localizare distinctă. Faptul că curenţii cu o intensitate liminară pot activa neuroni la 4 mm distanţă faţă de electrozi a fost dovedit de Philips [47], care a utilizat tehnica „unităţii corticale izolate".

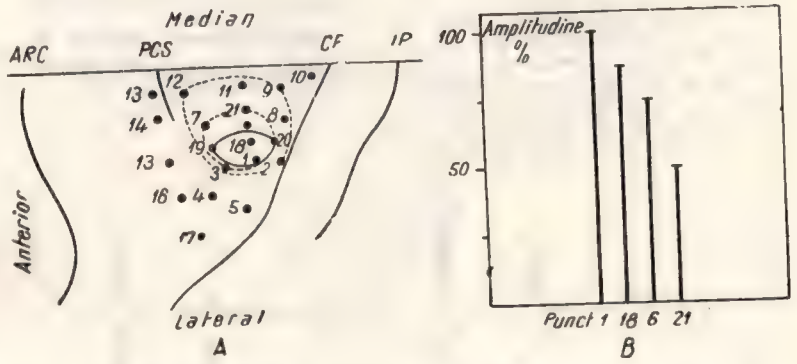


Fig. 146. A — Latenţa (timpul de sumaţie) activării monosinaptice a neuronilor motori ai tricepsului din diverse puncte ale cortexului motor stîng, 1 secundă pentru cercul interior, 3 secunde pentru cercul exterior. A se observa apropierea liniilor izocrone în partea inferioară, ceea ce presupune o limită netă între braţ şi faţă. Această diagramă confirmă experienţele prezentate în fig. 144 şi 145. *B* — amplitudinile descărcării monosinaptice a punctelor situate pe o linie care trece vertical prin cîmpul tricepsului. (După Bernhard şi Bohn, *Archiv Neurol. Psychiat.*, Chicago, 1954, *72:* 473).

Dovezi obţinute prin înregistrarea căii piramidale. Rezultatul obişnuit al excitaţiei corticale într-un singur punct, în special cu impulsuri puternice şi de lungă durată, produse prin electrozi unipolari, sau cu orice tip de stimuli la un animal neanesteziat, constă în activarea cîtorva muşchi, ceea ce provoacă mişcarea unuia sau mai multor articulaţii. Problema de bază şi controversată este, dacă această constatare înseamnă că cortexul motor integrează activităţile diferiţilor muşchi în mişcări, prin reprezentarea repetată de mai multe ori şi difuză a muşchiului, contrar tabloului prezentat mai sus.

Experienţele cu undele D şi I ale căii piramidale (descărcarea) par să rezolve controversa şi, ceea ce este mai important, să explice cum organizează cortexul motor contracţiile muşchilor individuali într-o formă care constituie o mişcare voluntară, coordonată abil. După localizarea punctului din cortex care dă o undă mare D în axonii de lîngă vîrful microelectrodului din calea piramidală, electrozii de stimulare au fost deplasaţi la cîţiva milimetri distanţă de acest punct cortical pînă la dispariţia răspunsului D. Un stimul liminar a produs acum exclusiv unda I în neuronii intracorticali, o undă D apărînd numai dacă intensitatea era atît de mare încît stimulul a difuzat electric spre corpul celular al ariei motorii primare. Un stimul apropiat de prag poate aşadar excita indirect un corp celular la o distanţă de cîţiva milimetri.

De aici se poate trage concluzia că celulele de origine ale căilor corticofuge au o organizare topografică superioară şi că neuronii conectaţi final cu un muşchi dat sînt strîns reuniţi unul lîngă celălalt în scoarţă. Astfel, cortexul motor este organizat în funcţie de muşchi. Prin definiţie,

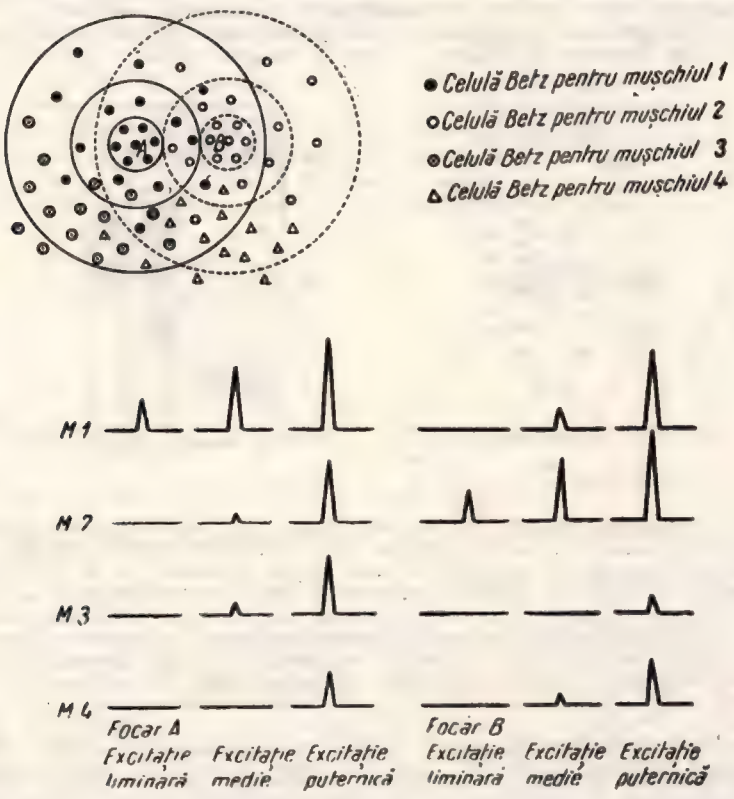


Fig. 147. — Reprezentarea sub formă de diagramă a distribuţiei ipotetice a celulelor Betz şi a altor celule din stratul al V-lea şi al VI-lea, pentru muşchii individuali. O grupă celulară a fiecărui muşchi prezintă o distribuţie focală şi o zonă de suprapunere. Fiecare simbol corespunde unei celule Betz; cercurile mari concentrice reprezintă sfere de excitaţie. Contracţia obţinută a muşchilor după excitarea corticală de diferite intensităţi este prezentată pe miogramele desenate în partea superioară a figurii, unde amplitudinea contracţiei este determinată de numărul de celule Betz cuprinse în sfera de excitaţie. Scara este în milimetri; zonele *A* şi *B* reprezintă aproximativ 4—8 mm². (După Chang şi colab., *J. Neurophysiol.*, 1947, *10*: 39).

cortexul motor „gîndeşte în funcţie de mişcări", deoarece el produce mişcarea. Dar organizarea diverselor mişcări se efectuează nu în celulele Betz sau în alte celule din straturile profunde, ci în conexiunile multiple ale neuronilor intracorticali cu aceste celule. Neuropilul din cortex gîndeşte în funcţie de mişcări, iar controversa asupra localizării corticale se dato-

reşte neurofiziologilor care pornesc în concepţia lor de la o structură morfologic complexă — cortexul motor — mai curînd decît de la componentele celulare diferite ale acestuia — unităţi sau clase izolate de neuroni similari.

Intinderea ariei motorii primare. Faptul că dimensiunea mediolaterală a girusului precentral reprezintă dimensiunea cefalo-

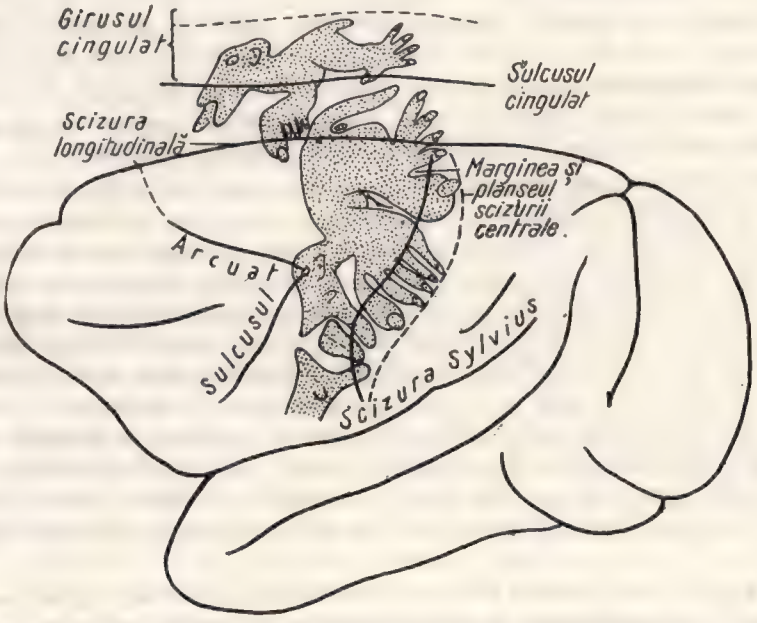


Fig. 148. — Organizarea somatotopică a ariei motorii primare şi a celei suplimentare. A se observa că scizura centrală şi cea longitudinală sînt prezentate „deschise", cu linia punctată reprezentînd planşeul scizurii, iar cea continuă înfăţişînd marginea scizurii la suprafaţa creierului. În partea inferioară a figurii este o arie omolaterală a feţei. În arcul format de picior, mînă şi abdomen se află sulcusul precentral, marginea anterioară a ariei 4 (vezi fig. 138). O mare parte din reprezentarea primară şi întreaga arie suplimentară revin ariei 6. (După Woolsey şi colab., *Res. Publ. Ass. nerv. ment. Dis.*, 1952, *30* : 238).

caudală a animalului, este cunoscut încă din 1870. În schimb, cum este utilizată dimensiunea anteroposterioară şi din ce este constituită marginea anterioară a ariei motorii, acestea sînt probleme încă întrucîtva neprecizate. Ultima a fost, de fapt, împinsă cînd înainte, cînd înapoi, ca şi graniţele anumitor ţări. Dacă dimensiunea mediolaterală reprezintă dimensiunea cefalocaudală a animalului, atunci este logic ca dimensiunea axială şi cea suplimentară să fie reprezentate în dimensiunea anteroposterioară restantă a ariei motorii ; aceasta este concepţia cea mai recentă.

În schiţa bazată pe experienţele lui Woolsey (fig. 148), ariile de reprezentare a degetelor mîinii şi piciorului, buzelor şi limbii sînt în cea

mai mare parte ascunse în scizura centrală, musculatura proximală fiind reprezentată anterior ca ordine de succesiune. Pragul mişcării creşte şi este mai ridicat pentru musculatura axială, decît pentru cea distală. A se observa poziţia sulcusului precentral superior care corespunde în linii mari marginii anterioare a ariei motorii, după unele cercetări citoarhitectonice şi funcţionale. Dacă reprezentarea din fig. 148 este corectă, atunci musculatura axială este reprezentată în aria 6 Brodmann, care înainte nu era considerată ca o parte din reprezentarea corpului. În lumina experienţelor recente asupra excitaţiei unipolare în raport cu cea bipolară, este posibil ca cercetările lui Woolsey să situeze limita anterioară prea departe în sens rostral. Este puţin probabil ca o asemenea expansiune a scoarţei să fie necesară pentru reprezentarea musculaturii proximale.

Alte arii corticale motorii. Cu ajutorul unei excitaţii electrice adecvate se pot produce mişcări prin activarea unor alte arii decît aria motorie primară. De fapt, experienţe pe animale neanesteziate demonstrează că această afirmaţie este valabilă pentru întreaga convexitate a emisferelor cerebrale [34]. Pentru fiecare arie şi tip de mişcare se ridică problema, dacă (sau în ce măsură) răspunsurile dintr-un punct dat se datoresc: 1) difuzării fizice a curentului; 2) difuzării impulsurilor de-a lungul fibrelor intra- şi intercorticale care merg la ariile motorii primare; 3) activării fibrelor extrapiramidale (COEPS) care îşi au originea în punctul excitat, sau 4) activării fibrelor căii piramidale (sau fibrelor corticobulbare echivalente, care merg la nucleii motori cranieni), deoarece, după cum am văzut, o mare parte a căii piramidale îşi are originea în afara ariei motorii primare.

Dacă primii doi factori au un rol în această privinţă, aceasta se poate stabili prin extirparea ariei motorii primare sau printr-o secţiune executată între această arie şi cea excitată. Opinia unanimă este că fibrele eferente ale căii piramidale sînt concentrate în apropierea scizurii centrale şi că concentrarea lor diminuează pe măsură ce ele trec mai departe. Invers, girusul precentral contribuie cu cîteva fibre la sistemul extrapiramidal, şi această contribuţie creşte pe măsura înaintării în ariile 6 şi 8. Aceste diferenţe în natura proiecţiei eferente atrag după sine o diferenţă în natura mişcării care rezultă. Tower [56] şi Marion Hines au arătat că aria motorie primară reprezintă într-o anumită măsură originea corticală a sistemului extrapiramidal. Ei au secţionat piramidele la pisici, maimuţe şi cimpanzei şi au constatat că nu dispărea întreaga capacitate de mişcare. În timp ce mişcarea îşi pierdea fineţea, precizia şi varietatea, care sînt cuprinse în expresia „mişcare abilă" anumite mişcări mari, ca prehensiunea şi căţărarea, se păstrau. Mai mult decît atît, excitarea girusului precentral după secţionarea piramidelor dădea naştere la astfel de mişcări, dar nu la mişcări ale muşchilor izolaţi sau articulaţiilor izolate.

Faptul că calea corticospinală nu reprezintă unicul factor al mişcării voluntare abile este valabil atît la om, cît şi la maimuţă. Dacă piramidele nu au fost secţionate chirurgical, ci fibrele corticospinale (împreună cu unele fibre extrapiramidale) au fost întrerupte, eventual bilateral, la ni-

velul pedunculului cerebral şi al regiunii posterolaterale a măduvei spinării, paralizia rezultată a fost surprinzător de uşoară iar recuperarea finală surprinzător de accentuată. După o cordotomie posterolaterală, de exemplu, un bolnav era încă apt să execute un concert de Beethoven la pian. Evident, rolul COEPS în executarea mişcării este considerabil şi va fi examinat amănunţit. Însă, aşa cum am arătat, nu este întotdeauna posibil să stabilim dacă un răspuns dat este executat de către sistemul extrapiramidal sau de către cel „piramidal extraprecentral". Prin acest ultim termen se înţeleg fibrele căii piramidale care îşi au originea în alt loc decît în aria corticală motorie clasică.

Aria motorie secundară. S-a descris o mică arie motorie în prelungirea laterală a girusului precentral pînă la marginea scizurii Sylvius. Corpul este reprezentat într-o ordine inversă faţă de reprezentarea din girusul precentral. Această arie a fost descoperită de Sugar şi colab. [55] şi existenţa sa a fost confirmată [31], însă despre funcţia sa se ştie prea puţin. După Lauer [31] şi Woolsey şi colab. [67], aria situată imediat dedesubtul reprezentării motorii principale este o arie motorie homolaterală a feţei. Această constatare concordă cu ceea ce ştim noi privind faptul că, dacă leziunile corticale sau capsulare sînt limitate la o parte a creierului, musculatura facială tinde să nu fie inclusă în paralizie.

Aria motorie suplimentară [46, 67]. Atît la maimuţă, cît şi la om, musculatura este reprezentată pentru a treia oară în cortex. Această reprezentare (fig. 148), care constituie *aria motorie suplimentară*, ocupă în special partea mediană a ariei 6, şi numai reprezentarea policelui de maimuţă este decelabilă pe suprafaţa liberă a emisferei. Această arie prezintă de asemenea o organizare topografică, deşi nu atît de detaliată ca aria motorie primară. Spre deosebire de aria motorie primară, pragurile sînt mai înalte şi mai afectate de anestezie, iar răspunsurile au caracterul unei realizări şi menţineri a posturii membrelor, mai degrabă decît al mişcărilor fazice rapide similare celor provocate prin excitaţia precentrală. Deseori, posturile se menţin mai multe secunde după încetarea stimulului. Răspunsurile sînt adesea bilaterale, şi o excitaţie tinde să o faciliteze pe cea următoare.

În timp ce aria suplimentară dă naştere la fibre care se proiectează larg pe cortexul frontal şi precentral, cele care ajung la ariile motorii primare din aceeaşi emisferă şi din cea opusă constituie proiecţia principală. Aria suplimentară poate însă acţiona în mod independent şi în absenţa acestor conexiuni. Contrar unor afirmaţii, ea nu contribuie cu fibre la calea piramidală, ci are mai curînd conexiuni extinse cu structurile trunchiului cerebral, provocînd efecte motorii prin sistemul motor extrapiramidal [53]. Natura posturală a mişcărilor, postacţiunea şi facilitarea prelungită, precum şi tendinţa participării unor arii extinse ale musculaturii — toate acestea sînt proprietăţi asociate în cadrul acţiunii reflexe cu conexiuni multisinaptice şi sînt de aşteptat în cazul unei arii aflată în conexiune cu neuronii motori prin sistemul extrapiramidal.

Alte arii suplimentare. S-a efectuat o experienţă pe maimuţe neanesteziate, pentru a stabili suprafaţa totală a scoarţei care produce mişcări

la excitația electrică [34]. După cum se vede în fig. 149, aproape întreaga suprafață laterală a scoarței cerebrale a fost excitată prin 610 electrozi implantați. Cea mai mare parte a scoarței a fost excitabilă la aproximativ același prag, însă tipul de mișcare a variat de la o regiune la alta.

Toate regiunile scoarței cerebrale care produc mișcări ca răspuns la excitație au fost denumite de către Crosby [13] arii motorii suplimentare.

Fig. 149. — Reprezentarea mișcărilor provocate prin excitație liniară la nivelul cortexului maimuței neanesteziate. Toți cei 610 electrozi utilizați au dat același tip de răspuns la aproape același prag. Mișcările produse prin stimularea unei arii de recepție date au fost corespunzătoare senzației respective, și anume ochii și capul s-au mișcat în urma excitării ariilor vizuale, urechea în urma excitării ariei acustice, musculatura somatică în urma excitării ariei tactile. Pentru identificarea scizurilor a se compara cu fig. 137. (După Lilly în *„Biological and Biochemical Basis of Behaviour"*, Harlow și Woolsey ed., Madison, University of Wisconsin Press, 1958).

Mișcările obținute prin excitația girusului postcentral sînt efectuate în special prin aria motorie precentrală. O arie motorie suplimentară parietală posterioară se descarcă în parte prin sistemele piramidale și în parte prin sistemul extrapiramidal. Lobul temporal conține două arii motorii suplimentare, una în regiunea laterală și alta în porțiunea temporală a cîmpului preoccipital. Excitabilitatea ambelor regiuni persistă după lezarea ariei motorii primare. Ele tind să provoace atît mișcări homolaterale, cît și contralaterale, în special ale musculaturii feței, mișcările de ambele părți fiind mai degrabă grosolane decît fine.

Mișcările ochilor [54]. Excitarea ariei 8, atît la om, cît și la animale, provoacă răspunsuri ale musculaturii orbitei și glandelor lacrimale. Ochii au o mișcare conjugată spre partea opusă (deviație conjugată), astfel

încît ei „privesc lateral față de electrozii de stimulare". Ablația acestei arii are ca urmare deviația laterală a ochilor, astfel încît ei privesc către partea lezată și nu se pot mișca voluntar în sens opus. Mișcări oblice în sus și în jos se produc de asemenea, după cum se vede în fig. 150. Fibre din aceste arii au fost trimise fie direct la nucleii ochiului, fie la nucleii de coordonare care distribuie impulsuri în nucleii oculomotori. După Woolsey și colab. [67] și după Crosby [13], o porțiune a cîmpurilor frontale ale ochiului este inclusă în reprezentarea ariei motorii primare.

Este important că răspunsurile motorii autonome (lăcrimarea și dilatația sau constricția pupilelor) se obțin de la focarele imediat adiacente,

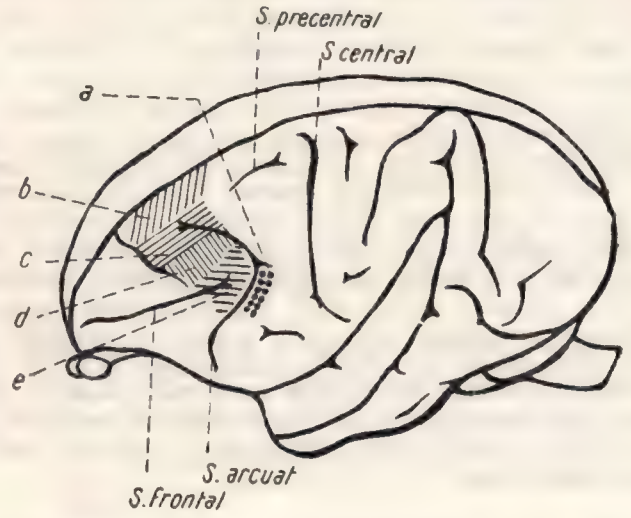


Fig. 150. — Subdiviziunile cîmpului frontal al ochiului și aria care provoacă închiderea ochilor la maimuțe (Macaca mulatta). Legenda: *a* — închiderea ochilor; *b* — dilatarea pupilelor; *c* — „atenție"; *d* — deviația conjugată de partea opusă; *e* — nistagmus spre partea opusă. (După Smith, în Bucy, *The Precentral motor cortex*, Urbana, University of Illinois Press, 1944).

iar uneori suprapuse peste focarele care dau naștere efectelor motorii asupra musculaturii ochiului. Răspunsuri similare, dar în general mai slabe, ale ochiului se pot obține prin excitarea ariilor 18 și 19 ale lobului occipital. Deviațiile conjugate produse prin excitarea ariei 17, cortexul vizual primar, trebuie poate considerate ca răspunsuri senzorial-motorii de fixație.

Mișcările adversive. La om, o mișcare laterală susținută a ochilor și o torsiune a gîtului și a părții superioare a trunchiului pot constitui un acces epileptic. Astfel de *accese adversive* sînt provocate de obicei de un focar de descărcare situat în regiunea care separă ariile motorii de lobul prefrontal. Relația anatomică exactă a acestei regiuni cu cîmpurile oculare (aria 8), cu reprezentarea situată anterior a musculaturii axiale la maimuțe [67] și cu aria motorie suplimentară nu este lămurită. Se pare însă că o arie largă, care cuprinde partea anterioară a ariei 6 și porțiunea posterioară a lobului prefrontal inclusiv aria 8, constituie un cîmp extrapiramidal adversiv. El este situat în apropierea cîmpului piramidal al musculaturii axiale [67]. La bolnavi, Penfield și Jasper [45] au observat aceste mișcări adversive, care puteau fi puse pe seama unei regiuni situate mult anterior și median. Bolnavii lor nu erau însă conștienți de o descărcare epileptică. Mișcări adversive produse prin excitația ariei 22 a lobului temporal, au fost de asemenea descrise.

Utilizarea termenului de „mişcări adversive", pentru a descrie accese şi mişcări provocate experimental, nu poate da o idee clară cu privire la sensul şi importanţa lor fiziologică. Acest termen s-ar putea înlocui cu denumirea „mişcări de orientare". Impulsuri vizuale şi somatosenzoriale provocate extern de partea dreaptă trec în emisfera stîngă. Dacă asemenea impulsuri au produs mişcări adversive prin aria 8, ochii şi corpul se vor întoarce spre dreapta şi vor fi deci orientaţi în direcţia stimulului extern. Mişcările adversive sau de orientare pot constitui o parte din aspectul motor al atenţiei. Multe mişcări provocate prin excitaţia ariilor senzoriale primare sau a regiunilor învecinate dirijează organul de simţ respectiv aproape în acelaşi mod ca şi excitaţia organului de simţ.

Reacţiile autonome [28]. Pe lîngă efectele autonome ale excitării cîmpurilor oculare, există reacţii autonome la excitarea regiunii anterioare ariei motorii, şi anume a ariei 6, sau a ariei premotorii. Acestea sînt răspunsuri autentice, nu reflexe nociceptive activate prin excitaţia dureroasă a fibrelor aferente care însoţesc vasele sanguine ale creierului [64]. Dispoziţia punctelor care dau răspunsuri autonome coincide îndeaproape cu distribuţia focarelor motorii somatice. Reacţiile vasomotorii ale mîinilor şi picioarelor pot fi obţinute prin excitarea punctelor ariei premotorii, opuse ariilor mîinii, respectiv piciorului. Aceste modificări pot fi asociate cu variaţii ale presiunii sanguine sistolice şi ale frecvenţei cardiace. Punctele vasopresorii sînt de obicei distincte şi pot fi separate de punctele vasodepresorii, însă relaţia lor spaţială variază de la un animal la altul şi ele sînt foarte susceptibile faţă de modificările de anestezic utilizat şi ale profunzimii anesteziei. Această reprezentare corticală a funcţiei autonome a fost confirmată de cercetări prin ablaţie şi ajută la explicarea modificărilor autonome observate frecvent în cazurile clinice de hemiplegie.

Fiziologia clinică a sistemelor motorii

Cercetarea sistemelor motorii prin metoda ablaţiilor corticale regionale, folosită în special de Fulton şi Kennard [21, 25], şi prin secţionarea piramidelor bulbare de către Tower [56] şi Hines au modificat profund interpretarea unor tulburări clinice atît de curente ca *hemiplegia*. Ceea ce a îngreunat stabilirea de către neurologi şi neuropatologi a bazei neuroanatomice a simptomelor care constituie hemiplegia, este faptul că leziunile capsulare afectează simultan şi inevitabil atît sistemul piramidal, cît şi sistemul COEPS (sistemul extrapiramidal de origine corticală). De fapt, acelaşi lucru este valabil şi pentru toate celelalte leziuni produse în mod natural asupra neuronilor corticospinali din scoarţă, trunchiul cerebral sau măduva spinării. Faptul că toate semnele hemiplegiei au fost puse pe seama întreruperii căii piramidale constituie o eroare de înţeles, însă analiza neurofiziologică a arătat acum că multe semne clasice ale leziunii căii piramidale sînt în realitate provocate de lezarea sistemului extrapiramidal.

Neurologii care s-au ocupat de studiul paraliziei mişcării voluntare s-au întrebat în primul rînd: este aceasta o boală sau o tulburare a neuronilor motori periferici — în limbaj modern, boala neuronilor mo-

Boala neuronilor motori centrali

(Sindroame care cuprind paralizia spastică)

I. *Mişcare*	
1. Paralizie	Absenţa mişcării voluntare
2. Pareză	Slăbirea mişcării voluntare sau deficienţa forţei motorii
II. *Reflexe posturale*	
1. Stare spastică	Rezistenţă la mişcarea pasivă a unei articulaţii, cel mai accentuată la flexorii mîinii şi extensorii piciorului. În esenţă, un reflex de întindere sau miotatic, rezistenţa crescîndă la forţa mărită, care se termină cu prăbuşirea rezistenţei (reacţia de alungire sau în lamă de briceag) deosebeşte starea spastică de *rigiditate*. Starea spastică este un exemplu de „eliberare funcţională".
2. Reflexele profunde exagerate. Reflexul tendinos tonic etc.	Pragul reflexelor profunde este scăzut, iar prezenţa suplimentului miotatic provoacă „dead beat", mai degrabă decît oscilaţie pendulară.
Clonus	O serie de contracţii ritmice care urmează reflexului rotulian sau ahilian, provocat de asemenea de o întindere a extensorilor efectuată brusc, dar susţinută pasiv.
Reflexul Rossolimo (degetele piciorului). Semnul Hoffmann (degetele mîinii).	Extensiunea bruscă a degetelor (mîinii sau piciorului) după flexiunea lor în jos provoacă devierea înapoi, cu întinderea extensorilor fiziologici şi cu o contracţie scurtă a tuturor degetelor. Starea spastică şi modificarea reflexelor profunde constituie în esenţă acelaşi fenomen, care diferă numai prin modul cum este provocat reflexul de întindere.
III. *Alte reflexe*	
1. Semnul Babinski * prezent. (Dispariţia flexiunii plantare)	Răspunsul reflex normal al unui adult la zgîrierea tălpii este flexiunea în jos sau plantară a degetelor. Semnul Babinski este o extensiune sau o dorsoflexiune, mai ales a degetului mare, cu sau fără răsfirarea degetelor. El este provocat prin contracţia flexorilor fiziologici şi se asociază frecvent cu contracţia flexorilor la nivelul articulaţiilor genunchiului şi şoldului.
2. Reflexul abdominal şi cremasterian absent	Contracţia muşchilor abdominali şi retracţia testiculului la atingerea abdominală, respectiv a feţei interne a coapsei, nu se produce.
IV. *Muşchi*	
1. Absenţa atrofiei degenerative 2. Absenţa unei reacţii electrice de degenerescenţă 3. Absenţa fasciculării sau a fibrilaţiei. 4. Absenţa retracţiei	Absenţa acestor semne, plus starea spastică etc., deosebeşte hemiplegia de paralizia flască din boala neuronului motor. Orice atrofie se datoreşte nefolosirii, iar orice retracţie, menţinerii membrelor în poziţie fixă (Pentru detalii vezi capitolul al IV-lea).

* Din punct de vedere clinic, nu este corect să spunem: „semnul Babinski pozitiv", deoarece este o tautologie.

tori periferici ? Sau este o tulburare a căilor motorii descendente — boala neuronilor centrali ?* Înainte de a analiza sindroamele clinice, ca hemiplegia, care se caracterizează prin paralizie spastică, putem prezenta schematic componentele lor în cadrul a 4 categorii.

Analiză experimentală. Necesitatea de a părăsi ideea că toate elementele sindromului ce rezultă din leziunile produse la niveluri motorii superioare ar putea fi puse pe seama întreruperii căii piramidale a devenit evidentă în urma experienţelor efectuate de Fulton şi colab. [21, 24, 25]. Aceştia au dovedit că nici paralizia (vezi mai jos) şi nici modificările reflexe din hemiplegie nu pot fi atribuite exclusiv leziunii căii piramidale. Aceşti autori au extirpat aria 4 la maimuţe şi cimpanzei, lezînd intens calea piramidală, însă cu o participare redusă a COEPS. *Consecinţa a fost apariţia unei stări flaşte,* mai curînd decît a spasticităţii. Nu s-au pus în evidenţă nici reflexe profunde exagerate, nici clonus. Deşi o oarecare spasticitate a degetelor s-a produs ocazional cu cîteva săptămîni mai tîrziu [15], aceasta a putut să nu fie în mod necesar cauzată de deficitul funcţional al căii piramidale, deoarece şi aria 4 dă naştere la unele fibre extrapiramidale.

Prin experienţe suplimentare, Fulton a dovedit în continuare că întreruperea fibrelor COEPS este cauza spasticităţii din hemiplegie. Ablaţiile bilaterale care au inclus atît aria 6, cît şi aria 4, au provocat, pe lîngă o paralizie mai pronunţată şi persistentă, o spasticitate tipică şi exagerarea reflexelor profunde. La cimpanzei s-a produs şi exagerarea semnelor Rossolimo şi Hoffmann. Răsfirarea în evantai a degetelor s-a adăugat la semnul Babinski, care s-a produs după ablaţia ariei 4. S-a ridicat recent problema, dacă această spasticitate mărită se datoreşte participării întregii porţiuni anterioare a ariei motorii sau exclusiv a porţiunii sale mediane, aria motorie suplimentară [57, 58]. Indiferent care ar fi realitatea, „boala căii piramidale" şi „boala neuronului motor central" nu sînt termeni sinonimi, iar porţiunea de origine corticală a sistemului extrapiramidal trebuie luată în consideraţie pentru înţelegerea hemiplegiei.

După cum s-a arătat mai sus, calea piramidală este alcătuită din fibrele care pleacă de la scoarţă şi ajung în măduva spinării, trecînd prin piramidele bulbare. Ca atare, experienţa concludentă constă în secţionarea piramidelor bulbare. Tulburările consecutive elucidează funcţia căii piramidale ; deci, celelalte semne reflectă funcţiile sistemului extrapiramidal.

Piramidotomia a fost executată de Tower [56] pe maimuţe şi de Hines pe un cimpanzeu. Rezultatele au confirmat pe deplin experienţele de ablaţie corticală. Spasticitatea nu a apărut nici ca o consecinţă precoce şi nici ca o consecinţă tardivă a întreruperii piramidale. La maimuţe s-a constatat o flacciditate netă, iar la cimpanzeu o flacciditate mai uşoară. Semnul Babinski (la cimpanzeu) şi pierderea reflexelor abdominale au rămas ca semne reale ale întreruperii căii piramidale. (Starea reflexului cremasterian nu poate fi decît presupusă, deoarece cimpanzeul supus piramidotomiei era o femelă). Prehensiunea forţată, provocată prin întinderea fiziologică a extensorilor degetelor, a avut ca urmare o flexiune plantară

* Dacă paralizia este manifestă la nivelul musculaturii faciale, echivalentul bolii neuronilor motori centrali este paralizia supranucleară.

puternică, care a fost destul de intensă pentru ca animalul să rămînă „atîrnat" din cauza neputinței de a-și desprinde degetele de pe barele cuștii.

După cum am arătat mai sus, interferența cu calea piramidală la toate nivelurile, începînd de la scoarța cerebrală și pînă la măduva spinării (cu excepția piramidelor, care sînt uneori — sau poate niciodată — întrerupte selectiv prin procesele patologice), implică în mod necesar interferența concomitentă între calea piramidală și COEPS. În lumina acestor experiențe, contribuția respectivă a sistemelor piramidal și COEPS este cea arătată în fig. 151.

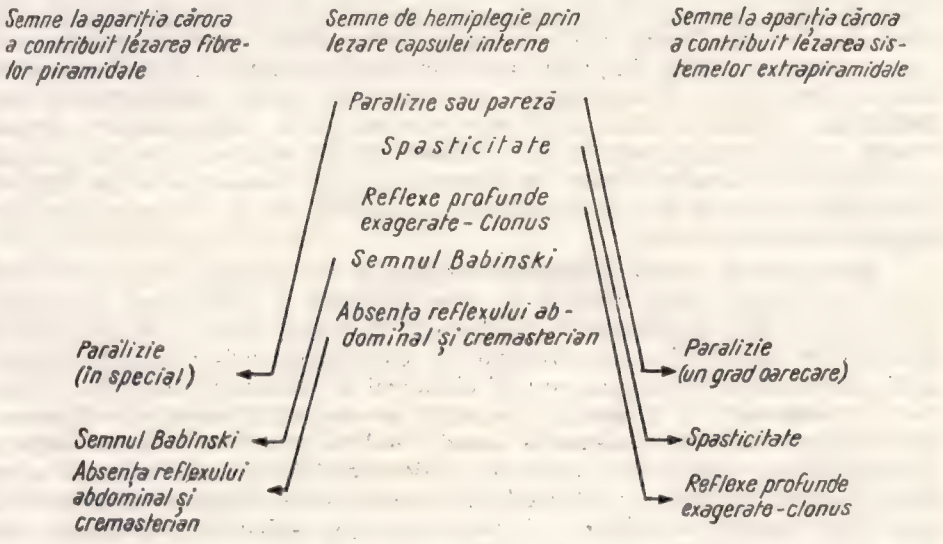


Fig. 151. — Contribuția căii piramidale și a sistemelor extrapiramidale la sindromul consecutiv lezării capsulei interne la om.

O mare parte din ceea ce se cunoaște despre sistemul extrapiramidal a fost dedusă din scăderea semnelor verificate ale căii piramidale din totalul semnelor și din punerea restului pe seama sistemului extrapiramidal. Există dovezi anatomice că fibrele corticospinale emit colaterale înainte de a ajunge la piramide. Aceste colaterale pătrund în nucleii pontini și probabil în formația reticulară mediană, ajungînd *în mod potențial* la căile descendente și exercitînd asupra reflexelor de extensiune un efect opus (adică inhibitor) efectului exercitat de fibrele căii corticospinale înrudite.

Noile interpretări ale lui Fulton și Tower asupra funcției corticospinale dau o explicație, inexistentă mai înainte, a unei trăsături tipice a hemiplegiei. Rezultatele imediate ale leziunii capsulei interne sînt flaciditatea și diminuarea reflexelor profunde, ambele semne persistînd un număr variabil de zile și dînd loc progresiv spasticității tipice a hemiplegiei cronice. Areflexia sau hiporeflexia trecătoare implică eliminarea unei influențe facilitatoare descendente asupra neuronilor segmentari. Deoarece căii piramidale i s-a atribuit o relație inhibitoare cu reflexele seg-

mentare de postură, întreruperea ei nu ar putea, în mod logic, să stea la baza flaciditățiii inițiale. Totuși, dacă la om (ca și la maimuță) calea piramidală are un rol de facilitare a reflexelor de extensiune, flaciditatea inițială poate fi pusă pe seama întreruperii acestei căi.

Dacă este necesar să se părăsească ideea că la om calea piramidală ar reprezenta singurul factor ce asigură activitatea voluntară, acest lucru nu-l putem ști cu precizie, deoarece nici natura și nici neurochirurgul nu au secționat în mod selectiv piramidele. În majoritatea studiilor clinice este necesar să cercetăm împreună sistemele extrapiramidale cu cele piramidale, care își au originea în alt loc decît în aria motorie primară. Este suficient să spunem că, la om, secționarea porțiunii de măduvă care conține căile piramidale, sau a celor două treimi ale pedunculului cerebral care conțin fibrele corticospinale, influențează mult mai puțin mișcarea voluntară decît în cazul unei leziuni capsulare. Concluzia este că atît la om, cît și la animale — pe baza cercetărilor făcute în această problemă — calea corticospinală care provine de la aria motorie primară, fibrele corticospinale care își au originea în altă parte în cortex, precum și COEPS conlucrează pentru a produce mișcări voluntare abile. Această concepție este utilă pentru explicarea recuperării forței voluntare după leziunile sistemului motor.

Recuperarea forței voluntare. Explicația recuperării forței voluntare, care se produce după leziuni în aria corticală a mîinii sau piciorului, a constituit din totdeauna o problemă. De fapt, gradul de recuperare posibilă, în cazurile în care presupunem că întreaga arie corticală a mîinii a fost distrusă, a determinat pe unii clinicieni să elaboreze concepția că mîna este reprezentată în lungimea girusului precentral. O asemenea presupunere nu mai este însă necesară astăzi, cînd se știe că: 1) calea corticospinală își are originea în măsură considerabilă în ariile situate în afara ariei motorii primare și 2) COEPS asigură unele mișcări voluntare. În afară de aceasta, cantitatea și complexitatea activității voluntare, care pot fi asigurate de centrii motori subcorticali, au fost subestimate atît la maimuțe, cît și la om.

Mai mulți factori influențează durata și gradul paraliziei. 1) *Gradul ablației corticale.* La maimuțe, extirparea ariei 6, inclusiv a ariei suplimentare motorii, mărește profunzimea și durata paraliziei voluntare. Ablația bilaterală a ariilor 4 și 6 produce o paralizie mai gravă decît leziunea unilaterală corespunzătoare. În mod similar, păstrarea unei arii 6 lasă animalului mișcări utile importante *. Dacă se extirpă lobul parietal care dă naștere unor fibre ale căii piramidale, se produce un deficit și mai accentuat, care poate fi numai în parte atribuit participării sensibilității somatice. 2) *Intervalul de timp dintre operații.* Dacă ablația bilaterală a ariilor 4 și 6 — operație care transformă starea motorie a maimuței în aceea a unui animal complet decorticat — se execută în etape despărțite printr-un interval de timp lung, atunci se redobîndește o parte surprinzătoare din capacitatea de mișcare voluntară. 3) *Poziția filogenetică.* Semnele clinice consecutive ablației izolate a ariei 4 cresc ca gravitate,

* Nu este pe deplin clar, dacă acest fapt constituie un argument în favoarea capacității motorii a COEPS sau a fibrelor corticospinale, deoarece dovezile anatomice și electrofiziologice cu privire la originea fibrelor din aria 6 sînt controversate, la fel ca dovada referitoare la limita ariei primare motorii.

pe măsură ce ne urcăm pe scara animalelor primate. Lemurienele şi maimuţele din America prezintă deficituri mai mici decît maimuţele din speciile mangabeus şi macacus, în timp ce cimpanzeii prezintă deficituri mai mari. Funcţiile motorii sînt în mai mare măsură encefalizate (de fapt „corticalizate") la animalele al căror creier prezintă o dezvoltare superioară. 4) *Vîrsta.* Dacă ablaţia ariilor 4 şi 6 este efectuată la un pui de animal, acesta este la început mai puţin afectat prin intervenţie, stare care este în legătură cu mielinizarea tardivă a căii piramidale. Deficite motorii serioase încep să apară pe măsură ce animalul se maturizează, însă cel mai grav este afectat animalul adult căruia i se efectuează ablaţia. 5) *Îngrijirea postoperatorie.* Cînd se extirpă arii corticale mici, prin operaţii succesive, exerciţiul pasiv pentru prevenirea contracturilor şi îngrijirea scrupuloasă pentru preîntîmpinarea escarelor de decubit, a emacierii etc. [59] constituie factori importanţi pentru recuperare.

Mecanisme de recuperare. Cu toate că recuperarea funcţională este principala preocupare a bolnavului şi ar trebui să-l preocupe şi pe neurolog, s-au consacrat puţine cercetări acestei probleme. Explicaţii precise ale mecanismelor de recuperare nu se pot da. Unul din factori este cuprins în termenul de „simptome de vecinătate". Indiferent dacă cauza tulburării este un accident vascular sau o ablaţie chirurgicală meticuloasă, ariile corticale sau căile din vecinătatea ariilor complet distruse suferă o leziune reversibilă — traumatism, deshidratare, edem, ocluzie venoasă, hemoragie etc. După dispariţia acestor leziuni trecătoare, formaţiunile rămase funcţionează mai normal, iar pareza îşi reduce gravitatea şi extinderea la nivelul musculaturii.

Întrucît capacitatea motorie poate fi îmbunătăţită prin educare, este raţional să credem că utilizarea şi antrenamentul pot creşte nivelul la care funcţionează aparatul indemn. Acest fenomen este denumit „compensaţie". Este cu totul îndoielnic, dacă acele căi şi arii corticale care nu au controlat mai înainte un muşchi dat pot face acest lucru după apariţia unei leziuni — aşa cum se exprimă prin termenul „vicariere". Totuşi efectuarea aceluiaşi act de către un grup diferit de muşchi este un fenomen obişnuit.

Succesiunea fenomenelor — areflexie, hiporeflexie şi hiperreflexie finală — este tipică atît pentru hemiplegia capsulară, cît şi pentru secţiunea spinală transversală. Hiperreflexia (spasticitatea) poate fi interpretată ca o *eliberare funcţională,* adică o eliberare de inhibiţia produsă printr-o cale descendentă. Problema este de a stabili pentru ce această eliberare nu se manifestă imediat. Fenomenele de eliberare se manifestă în decurs de cîteva secunde în anumite situaţii experimentale, de exemplu rigiditatea prin decerebrare sau *creşterea* excitabilităţii reflexului de flexiune al membrelor posterioare în urma secţiunii spinale transverse la un animal decerebrat. În ambele exemple, prin secţiunea transversă nu este îndepărtată nici o cale facilitatoare principală. În cazul secţiunii transverse primare a măduvei spinării sau în hemiplegia capsulară sînt îndepărtate atît căi facilitatoare descendente, cît şi căi inhibitoare. Conform uneia din interpretări, întreruperea căilor facilitatoare provoacă anumite modificări ale excitabilităţii neuronului motor prevenind astfel orice manifestare de suprimare a inhibiţiei, pînă ce neuronul motor şi-a redobîndit excitabilitatea.

Ce se eliberează? Spasticitatea este un fenomen de eliberare. Două probleme se ridică în legătură cu orice fenomen de eliberare. Ce formaţiuni trebuie lezate pentru realizarea eliberării şi ce formaţiuni sînt eliberate? În ceea ce priveşte spasticitatea şi alte semne ale hemiplegiei, prima din cele două probleme a primit un răspuns în acest capitol. Importanţa celei de a doua probleme a fost pentru prima oară subliniată de neurologul de formaţie filozofică Hughlings Jackson, care a arătat că un fenomen negativ (o leziune) nu poate provoca un fenomen pozitiv (de tipul spasticităţii). Exceptînd cazul cînd este iritativă, o leziune nu poate reprezenta decît un proces premergător; *cauza* directă sau mecanismul de bază al supraactivităţii trebuie să-l constituie formaţiunile care îşi păstrează funcţia. Eliberarea frînei unui automobil nu determină pornirea vehiculului; motorul este cel care realizează acest lucru. Magoun şi Rhines [38] au exprimat concepţia lui Hughlings Jackson într-un mod sugestiv, comparînd sistemele motorii cu un obiect cu resort închis într-o cutie. Cortexul motor reprezintă capacul, dar care este resortul care face ca obiectul să sară afară din cutie?

La prima vedere, reflexul segmentar de întindere poate să pară că reprezintă obiectul care este eliberat. Totuşi, la primatele superioare, inclusiv la om, reflexele spinale în sine nu sînt prea puternice sau nu vor fi diminuate după secţiunea spinală transversă. Pentru ca să se producă spasticitatea, unele căi facilitatoare care pleacă din trunchiul cerebral trebuie să rămînă în funcţiune. Care anume cale sau căi sînt responsabile, aceasta se va discuta detaliat în capitolul următor, însă ele pot fi prezentate rezumativ după cum urmează. O astfel de cale este calea vestibulospinală, dar ea nu poate avea la primate importanţa pe care o are la pisică sau cîine. A doua posibilitate o constituie căile reticulospinale, care coboară din aria facilitatoare reticulară laterală, descrisă de Magoun şi Rhines. După cum vom arăta mai amplu în continuare, sistemul reticular poate fi interesat atît în menţinerea, cît şi în eliberarea reflexelor de întindere. Cu ajutorul neuronografiei prin stricnină au fost înregistrate impulsuri din porţiunea anterioară a ariilor motorii spre aria bulbară reticulară inhibitoare, de unde inhibiţia reflexelor de întindere este exercitată prin căile reticulospinale. Cîteva fibre de acest fel pot pleca de la scoarţă la nucleul caudat şi de aici, prin căi insuficient cunoscute, la aria inhibitoare bulbară reticulară. Ambele aceste căi trebuie verificate, înainte de a fi pe deplin acceptate ca sursă a impulsurilor ce participă la producerea spasticităţii.

BIBLIOGRAFIE

1. AMASSIAN V. E. — *Electroenceph. clin. Neurophysiol.*, 1953, *5*: 415.
2. AMASSIAN V. E. şi DE VITO R. — *J. Neurophysiol.*, 1954, *17*: 575.
3. V. BAUMGARTEN R., MOLLICA A. şi MORUZZI G. — *Pflüg. Arch. ges. Physiol.*, 1954, *259*: 56.
4. BERNHARD C. G. şi BOHM E. — *Arch. Neurol. Psychiat. (Chicago)*, 1954, *72*: 473.
5. BERNHARD C. G., BOHM E. şi PETERSEN I. — *Acta physiol. scand.*, 1954, *29* (suppl. 106): 79.
6. von BONIN G. şi BAILEY P. — *The neocortex of Macaca mulatta.* Urbana, University of Illinois Press, 1947, XI, 163 p.
7. BRODMANN K. — *Vergleichende Lokalisationslehre der Grosshirnrinde in Prinzipien dargestellt auf Grund des Zellenbaues*, Leipzig, J. A. Barth, 1909.

8. BROWN T., GRAHAM şi SHERRINGTON C. S. — *Proc. roy. Soc.*, 1912, *B85* : 250.
9. BUBNOFF N. şi HEIDENHAIN R. — Capitolul al 7-lea în *The precentral motor cortex*, ed. a 2-a P. C. Bucy ed., Urbana, University of Illinois Press, 1949, XIV, 615.
10. BUCY P. C. — *Brain*, 1957, *80* : 376.
11. CAMPBELL A. W. — *Histological studies on the localisation of cerebral function*, Cambridge, Cambridge University Press, 1905, XX, 360 p.
12. CHANG H. T., RUCH T. C. şi WARD A. A. Jr. — *J. Neurophysiol.*, 1947, *10* : 39.
13. CROSBY E. C. — p. 218, în *Progr. Neurobiol. Proc. 1st. Int. Meet. Neurobiologists*, Amsterdam, Elsevier, 1956.
14. DE MYER W. — *Neurology*, 1959, *9* : 42.
15. DENNY-BROWN D. şi BOTTERELL E. H. — *Res. Publ. Ass. nerv. ment. Dis.*, 1948, *27* : 235.
16. DUSSER DE BARENNE J. C. şi McCULLOCH W. S. — *J. Neurophysiol.*, 1939, *2* : 319.
17. von ECONOMO C. şi KOSKINAS G. N. — *Die Cytoarchitektonick der Grosshirnrinde der erwachsenen Menschen*, Berlin, J. Springer, 1925, XXXIX, 810 p.
18. FERRIER D. — *West Riding Lunatic Asylum med.* Rep. *1873*, *3* : 1.
19. FRITSCH C. şi HITZIG E. — *Arch Anat. Physiol. (Lpz)*, 1870, *37* : 300.
20. FULTON J. F. — *Bull. Hist. Med.*, 1937, *5* : 895.
21. FULTON J. F. — *Functional localization in the frontal lobes and cerebellum*, Oxford, Clarendon Press, 1949, XIII, 140 p.
22. FULTON J. F. — *Physiology of the nervous system*, ed. a 3-a, New York, Oxford University Press, 1949, XII, 667 p.
23. FULTON J. F. — *Gesnerus*, 1951, *8* : 85.
24. FULTON J. F., JACOBSEN C. F. şi KENNARD MARGARET A. — *Brain*, 1932, *55* : 524.
25. FULTON J. F. şi KENNARD MARGARET A. — *Res. Publ. Ass. nerv. ment. Dis.*, 1934, *13* : 158.
26. GLEES P. — *J. Anat. (Lond.)*, 1944, *78* : 47.
27. JACKSON J. HUGHLINGS — *Selected writings of John Huglings Jackson*, J. Taylor ed., New York, Basic Books, Inc., 1956, 2 vol.
28. KENNARD MARGARET A. — Capitolul al 9-lea în *The precentral motor cortex*, ed. a 2-a, P.C. Bucy ed., Urbana, University of Illinois Press, 1949, XIV, 615 p.
29. LASHLEY K. S. şi CLARK G. — *J. comp. Neurol.*, 1946, *85* : 223.
30. LASSEK A. M. — *J. comp. Neurol.*, 1942, *76* : 217.
31. LAUER E. W. — *J. Neurophysiol.*, 1952, *15* : 1.
32. LEAO A. A. P. — *J. Neurophysiol.*, 1944, *7* : 359, 391 ; *ibid.* 1947, *10* : 409.
33. LEVIN P. M. — Capitolul al 5-lea în *The precentral motor cortex* ed. a 2-a, P.C. Bucy ed. Urbana, University of Illinois Press, 1949, XIV, 615 p.
34. LILLY J. C. — p. 83—100 în *Biological and biochemical bases of behavior*, H. F. Harlow şi C. N. Woosley ed. Madison, University of Wisconsin Press, 1958.
35. LILLY J. C., AUSTIN G. M. şi CHAMBERS W. W. — *J. Neurophysiol.*, 1952, *15* : 319.
36. LLOYD D. P. C. — *J. Neurophysiol.*, 1941, *4* : 184.
37. LORENTE DE NÓ R. — p. 288—315 în *Physiology of the nervous system* ed. a 3-a, J.-F. Fulton, ed. New York, Oxford University Press, 1949, X, 667 p.
38. MAGOUN H. W. şi RHINES RUTH — *Spasticity : The stretch-reflex and extrapyramidal systems*, Springfield, Ill, Charles C. Thomas, 1947, 59 p.
39. MARSHALL W. H. — *Electroenceph. clin. Neurophysiol.*, 1950, *2* : 177.
40. MARSHALL W. H. şi ESSIG C. F. — *J. Neurophysiol.*, 1951, *14* : 265.
41. METTLER F. A. — *Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.)*, 1944, *57* : 111.
42. PATTON H. D. şi AMASSIAN V. E. — *Amer. J. Physiol.*, 1955, *183* : 650.
43. PATTON H. D. şi AMASSIAN V. E. — *J. Neurophysiol.*, 1954, *17* : 345.
44. PATTON H. D. şi AMASSIAN V. E. — Capitolul al 35-lea în *Handbook of physiology*, Section 1, Neurophysiology, vol. 2, H. W. Magoun, ed., Baltimore, Williams & Wilkins.

45. PENFIELD W. şi JASPER H. — *Epilepsy and the functional anatomy of the human brain,* Boston, Little Brown & Co., 1954, XV, 896 p.
46. PENFIELD W. şi WELCH K. — *Arch Neurol. Psychiat. (Chicago),* 1951, *66* : 289.
47. PHILLIPS C. G. — *Quart. J. exp. Physiol.,* 1956, *41* : 58.
48. RAMON y CAJAL S. — *Proc. roy. Soc.,* 1894, *55* : 444.
49. ROSSI G. F. şi BRODAL A. — *J. Anat. (Lond.),* 1956, *90* : 42.
50. SHERRINGTON C. S. — *J. Physiol.,* 1889, *10* : 429.
51. SHOLL D. A. — *The organization of the cerebral cortex,* London, Methuen & Co., 1956, XVI, 125 p.
52. SLOAN N. şi JASPER H. H. — *Electroenceph. clin. Neurophysiol.,* 1950, *2* : 59.
53. SMITH O. A. Jr. şi DE VITO JUNE L. — *Fed. Proc.* 1958, *17* : 35, 151.
54. SMITH W. K. — Capitolul al 12-lea în *The precentral motor cortex,* ed. a 2-a, P.C. Bucy, ed., Urbana, University of Illinois Press, 1949, XIV, 615 p.
55. SUGAR O., CHUSID., J. G. şi FRENCH J. D. — *J. Neuropath.,* 1948, *7* : 182.
56. TOWER SARAH S. — Capitolul al 6-lea în *The precentral motor cortex,* ed. a 2-a, P.C. Bucy ed., Urbana, University of Illinois Press, 1949, XIV, 615 p.
57. TRAVIS ANN M. — *Brain,* 1955, *78* : 155.
58. TRAVIS ANN M. — *Brain,* 1955, *78* : 174.
59. TRAVIS ANN M. şi WOOLSEY C. H. — *Amer. J. phys. Med.,* 1956, *35* : 273.
60. VAN HARREVELD A. şi OCHS S. — *Amer. J. Physiol.,* 1957, *189* : 159.
61. VERHAART W. J. C. şi KENNARD MARGARET A. — *J. Anat. (Lond.),* 1940, *74* : 239.
62. VOGT C. şi O. — *J. Physiol. Neurol. (Lpz),* 1919, *25* : 279.
63. WALBERG F. şi BRODAL A. — *Brain,* 1953, *76* : 491.
64. WALL P. D. şi PRIBRAM K. H. — *J. Neurophysiol.,* 1950, *13* : 409.
65. WALSHE F. M. R. — *Brain,* 1942, *65* : 409.
66. WALSHE F. M. R. — *Brain,* 1943, *66* : 104.
67. WOOLSEY C. N., SEETLAGE P. H., MEYER D. R., SENCER W., PINTO-HAMUY TERESA şi TRAVIS ANN M. — *Res. Publ. Ass. nerv. ment. Dis.,* 1952, *30* : 238.

Capitolul al 12-lea

Ganglionii bazali şi cerebelul

Theodore C. Ruch

Funcţiile motorii ale ganglionilor bazali

Consideraţii anatomice
Răspunsuri motorii
Efecte inhibitoare
Activarea prin cortexul motor
Leziuni experimentale
Corelaţia cu mişcarea
Corelaţia cu postura
Fiziopatologia ganglionilor bazali la om
Atetoză — coree — balism
Boala Parkinson (paralizia agitantă)
Hipokinezia
Rigiditatea
Tremurătura

Cerebelul

Orientarea
Organizarea anatomică
Anatomia funcţională a cerebelului
Localizare şi protecţie
Multiplicitatea impulsurilor
Organizarea somatotopică
Funcţiile cerebelului
Echilibrul
Lobul floculonodular
Alte zone cerebelare care reglează ortostatismul
Tonusul
Controlul mişcărilor voluntare
Corelaţii clinice
Tulburările de mers şi ortostatism
Tulburările de tonus
Tulburările mişcărilor voluntare
Relaţiile cerebelocerebrale.

Funcţiile motorii ale ganglionilor bazali

Ganglionii bazali participă la controlul mişcării şi posturii, întrucît o mişcare spontană anormală este rezultatul lezării acestor ganglioni la om. Funcţiile anormale corelate cu astfel de leziuni sînt bine cunoscute clinic, dar funcţia normală a ganglionilor bazali este greu de studiat. Metodele experimentale convenţionale de ablaţie, stimulare şi degenerescenţă, aplicate pe animalele de laborator, ne-au oferit indicii, dar numai un mic număr de informaţii definitive. Unii din ganglionii bazali au funcţii care nu pot fi clasificate ca motorii. Aceste funcţii vor fi discutate cu alt prilej.

Considerații anatomice. Prin „ganglioni bazali" înțelegem nucleii motori subcorticali ai prozencefalului și anume nucleul caudat, putamenul și *globus pallidus*. Ei se descarcă spre formațiuni cum sînt corpul Luys (nucleul subtalamic), substanța neagră, nucleul roșu și formațiunea reticulară a trunchiului cerebral, așa cum se vede în fig. 152.

Unii autori includ aceste formațiuni ale trunchiului cerebral printre ganglionii bazali. Nucleul caudat și putamenul, deși separați prin capsula internă, sînt corelați din punct de vedere filogenetic și sînt cunoscuți mor-

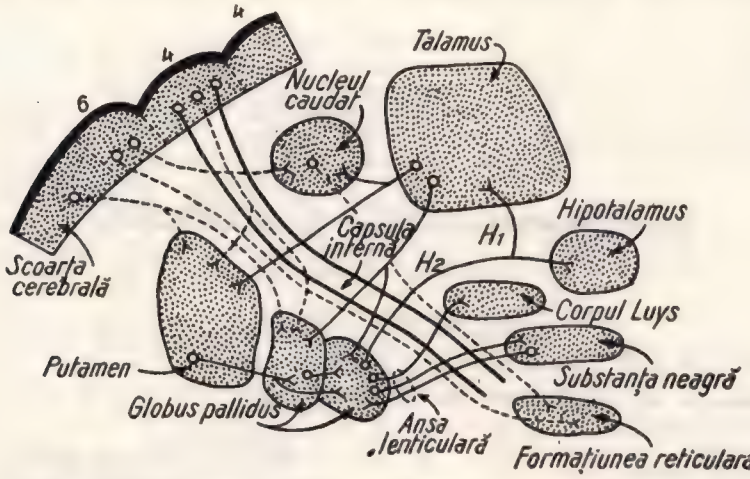


Fig. 152. — Diagrama interconexiunilor ganglionilor bazali, talamusului și scoarței cerebrale. Conexiunile între nucleul ventrolateral al talamusului și ariile 4 și 6 completează un circuit. H_1 și H_2 — cîmpurile Forel. (După Kennard, *J. Neurophysiol.*, 1944, 7: 127).

fologic sub denumirea de corpul striat. Deși putamenul și *globus pallidus* au fost reuniți sub denumirea de „nucleu lenticular", această reunire nu este semnificativă. Totuși apare utilă divizarea globului *pallidus* într-o porțiune medială și o porțiune laterală. Cea laterală este într-un anumit sens aferentă, deoarece primește fibre de la alte formațiuni, inclusiv talamusul și scoarța cerebrală. Aceste conexiuni sînt astfel dispuse, încît formează un circuit: cortex motor — *globus pallidus* — cortex motor. Porțiunea medială trimite o proiecție mare prin ansa și fasciculul lenticular la nucleul lateroventral al talamusului, care trimite proiecții la scoarța cerebrală. *Globus pallidus* de asemenea are conexiuni descendente cu nucleul subtalamic.

Situați în profunzime față de cortexul cerebral și lateral față de ventriculii cerebrali, ganglionii bazali constituie forma cea mai înaltă de centru motor la păsări și la speciile inferioare, care posedă o scoarță cerebrală puțin dezvoltată. La speciile menționate, acești nuclei conduc un aparat motor capabil să producă mișcări foarte abile, cum este zborul. Ganglionii bazali primesc fibre de la nucleii intralaminari, nucleii centromediani și nucleii mai mici ai liniei mediane. Aceste fibre completează o conexiune subcorticală potențială a sistemului aferent ascendent cu ganglionii bazali.

Acest sistem nu este însă în mod necesar motor ca funcţie. O dată cu dezvoltarea unui aparat nou pentru controlul mişcării — scoarţa cerebrală — evoluţia ganglionilor bazali devine o problemă plină de necunoscute.

Răspunsuri motorii. Rezultatele primelor încercări de a declanşa o mişcare prin excitarea ganglionilor bazali au fost în majoritatea cazurilor negative, iar excepţiile reflectă în realitate o difuzare a curentului la capsula internă. Rioch şi Brenner [16] au înlăturat acest impediment prin excitarea ganglionilor bazali la animalele de experienţă la 3 săptămîni după ablaţia scoarţei cerebrale. La aceste experienţe, răspunsuri motorii ale extremităţilor nu au putut fi provocate, dar lingerea, deglutiţia, salivaţia şi strănutul s-au produs. Aceste răspunsuri au fost puse, fără îndoială în mod just, pe seama stimulării sistemului olfactiv adiacent mai degrabă decît a sistemului striopalidal. Forman şi Ward [5] au excitat nucleul caudat la pisici neanesteziate, cu mişcări libere, folosind în acest scop electrozi implantaţi. Mişcări stereotipe — întoarcerea capului sau flexiunea întregului membru anterior sau posterior — au fost obţinute chiar şi după ablaţia zonelor motorii şi scurgerea unui interval de timp necesar pentru degenerescenţa fibrelor corticofuge.

Efecte inhibitoare. Dacă reactivitatea ganglionilor bazali este examinată în raport cu postura sau cu mişcările declanşate concomitent prin excitarea scoarţei cerebrale, se constată că stimularea nucleului caudat şi a globului *pallidus* produce inhibiţia. Mişcări motorii primare nu se obţin niciodată, dar reacţiile motorii somatice iniţiate de scoarţa cerebrală dispar în cazul aplicării unui stimul, fie el chiar foarte slab pe nucleul caudat. Tot astfel, un stimul aplicat pe *globus pallidus* nu declanşează o mişcare, ci întrerupe mişcarea provocată cortical, făcînd astfel ca membrul respectiv să rămînă suspendat în spaţiu. Aceste rezultate arată influenţa inhibitoare predominantă a ganglionilor bazali asupra mişcărilor şi posturilor condiţionate cortical. Anestezia poate favoriza aceste răspunsuri inhibitoare ; ele nu au fost observate după stimularea sistemului striopalidal la pisicile neanesteziate, de către Forman şi Ward [5].

Activarea prin cortexul motor. Există unele dovezi că ganglionii bazali sînt activaţi prin stimularea cortexului motor [3]. O proiecţie anatomică de la cortex la nucleul caudat — o proiecţie care să poată explica această activare — a fost descrisă de Glees [6]. Există de asemenea conexiuni anatomice prin care nucleul caudat, cînd este activat, se poate descărca spre *globus pallidus,* care la rîndul său, este conectat cu o zonă a talamusului ce trimite proiecţii la aria 4 din scoarţa cerebrală. Dacă acest circuit este într-adevăr calea prin care nucleul caudat stimulat inhibează mişcările provocate de scoarţă, nu s-a putut dovedi prin studii asupra descărcării unei singure unităţi în calea piramidală (vezi capitolul al 11-lea). Majoritatea dovezilor funcţionale ale existenţei acestui circuit se bazează pe suprimarea activităţii electrice a scoarţei, un fenomen îndoielnic (vezi capitolul 1). De aceea mişcarea voluntară poate fi în aceeaşi măsură influenţată şi de ganglionii bazali care descarcă impulsuri către formaţiunile trunchiului cerebral, interacţiunea cu impulsurile corticospinale producîndu-se la nivelul segmentului spinal.

Leziuni experimentale. *Corelaţia cu mişcarea.* Secţiunea transversală a axului neural dedesubtul ganglionilor bazali la un animal cu scoarţa cerebrală extirpată nu măreşte decît în mică măsură deficitul mişcării voluntare. Această constatare este în concordanţă cu incapacita-

tea acestor ganglioni de a produce o mişcare în cazul stimulării lor. Indiferent care ar fi funcţiile lor în producerea mişcării, ele nu sînt exercitate independent, aşa cum ar fi de aşteptat pe baza consideraţiilor filogenetice. În realitate, aceste funcţii trebuie exprimate prin cele ale cortexului motor sau trebuie să fie într-o anumită corelaţie cu ele. Dacă cortexul este absent, ganglionii bazali nu par să aibă o funcţie demonstrabilă prin ablaţie; totuşi, după cum vom arăta mai jos, ganglionii bazali trebuie să participe la mişcare, deoarece, la om, mişcările spontane anormale sînt modificate prin leziuni ale acestor ganglioni.

Leziunile ganglionilor bazali nu au în sine un efect important, însă, asociate cu leziunile porţiunilor anterioare ale ariilor motorii, ele produc la maimuţă tulburări de mişcare asemănătoare celor ale omului [9, 10]. Aceasta arată că: 1) ganglionii bazali modulează într-un anumit mod activitatea ariilor motorii primare, fie printr-o acţiune directă exercitată asupra lor, fie prin convergenţă la niveluri inferioare; 2) ariile motorii anterioare şi ganglionii bazali acţionează sinergic, dar independent, pentru a modula descărcările din aria motorie primară.

Corelaţia cu postura. În capitolul al 11-lea a fost descris un mecanism cortex-nucleu caudat-formaţiune reticulară, a cărui întrerupere produce o spasticitate. Acest mecanism face parte din sistemul extrapiramidal de origine corticală (COEPS). Totuşi tulburarea reflexelor posturale care apare în cea mai obişnuită afecţiune a ganglionilor bazali este clinic denumită *rigiditate* şi diferă de spasticitate ca proprietăţi şi, probabil, ca origine. Tulburările reale de postură şi mişcare, ce rezultă din leziunile ganglionilor bazali, sînt cel mai bine discutate pe baza datelor clinice.

Fiziopatologia ganglionilor bazali la om. Anomaliile care rezultă din leziunile ganglionilor bazali sînt mai net exprimate şi mai uşor de examinat la om decît la animalele de experienţă. Din păcate, leziunile ganglionilor bazali umani sînt produse în special de procese patologice difuze, astfel încît cazurile clinice ne oferă puţine indicii asupra localizării funcţionale. (Zonele cu leziunea cea mai mare sau cea mai obişnuită pot fi pur şi simplu acelea care pot fi cel mai uşor lezate de agentul specific, şi nu cele responsabile de sindrom). Probabil că diferiţii ganglioni nu au toţi funcţii similare, deoarece există două grupe de tulburări care diferă între ele în multe privinţe.

Atetoză, coree, balism. Aceste tulburări constituie un grup de diskinezii avînd multe asemănări; atetoza şi coreea apar împreună. Aceste diskinezii prezintă ca element comun o mişcare accentuată, chiar violentă, asemănătoare mişcării voluntare, *fără modificări tipice ale tonusului muscular* *. În mod paradoxal, aceste mişcări sînt involuntare, deci bolnavul nu doreşte să le execute şi nu le poate controla.

În *coree*, care înseamnă „dans", se produc neîncetat o mare varietate de mişcări rapide, bruşte, dar bine coordonate. Ele sînt involuntare şi nu servesc vreunui scop. Aspectul lor coordonat, intenţional, l-a determinat pe Hughlings Jackson să vorbească despre „o oarecare metodă în nebunia lor".

În *atetoză*, membrele fac mişcări neîncetate, lente, sinuoase, de contorsiune, accentuate în special la mîini şi involuntare. Ele amintesc de unele dansuri orientale şi sînt mai puţin asemănătoare mişcărilor voluntare coordo-

* În boala opusă, parkinsonismul, tonusul este grav tulburat, iar mişcările involuntare sînt în general mai puţin evidente.

nate decît cele din coree; mușchii antagoniști se pot contracta simultan. Se pare că leziunea cerebrală cea mai accentuată este în corpul striat.

În *balism*, mișcările sînt violente, balistice și sînt produse de contracțiile mușchilor proximali ai membrelor. Dacă mișcările sînt limitate la o jumătate a corpului, așa cum este cazul de obicei, boala se numește *hemibalism*.

Observațiile clinice și patologice, experiențele pe animale și încercările neurochirurgicale de a ameliora coreea și atetoza nu ne-au oferit o explicație satisfăcătoare a mecanismului care stă la baza acestor boli și nu au permis să se stabilească ce fel de leziuni le produc. Există unele indicii că atetoza umană ar fi ameliorată de leziuni ale zonei premotorii și ale coloanelor anterioare ale măduvei spinării. Bucy [1, 2] a sugerat că atetoza reprezintă o descărcare anormală în sistemul extrapiramidal de origine corticală (COEPS).

Localizarea leziunii care stă la baza hemibalismului este mai bine cunoscută. Datele clinice și experimentale concordă în privința faptului că balismul este provocat prin distrugerea nucleului subtalamic Luys sau a conexiunilor sale de fibre. Totuși mai trebuie identificate formațiunile care rămîn fără control prin distrugerea nucleului subtalamic și care astfel declanșează mișcările balistice violente.

Boala Parkinson (paralizia agitantă). După cum arată al doilea nume al acestei boli, ea se caracterizează deseori, ca și grupul anterior, printr-o mișcare involuntară — în acest caz *tremurătura*. Spre deosebire de atetoză, coree și balism, în boala Parkinson există o reducere netă și invalidantă a mișcărilor voluntare și asociate (hipokinezie), precum și o anumită perturbare a sferei posturale: *rigiditate*. Observațiile făcute asupra bolnavilor suferind de această boală și experiențele pe animale scot în evidență două semne clinice importante — rigiditatea și tremurătura. *Globus pallidus* și substanța neagră sînt considerate a fi regiunile cele mai lezate în acest sindrom. Există însă motive bine întemeiate care ne îndreptățesc să credem că nu leziunile din zona globului palid sînt cele responsabile de boală.

Deși au trecut aproape 150 de ani de la descrierea acestui sindrom de către Parkinson, nici una dintre cele trei componente principale ale sale nu poate fi clar explicată în ceea ce privește mecanismul sau formațiunea neurală responsabilă. Deoarece componentele principale tind să apară în proporții diferite la diverși bolnavi și deoarece leziunea cerebrală este difuză, se presupune că sînt interesate mai multe formațiuni.

Hipokinezia. Boala Parkinson se deosebește de coree și atetoză prin aceea că inițierea unei mișcări voluntare este dificilă și că rezultă o imobilitate. Sînt absente mișcările mici și continui, expresia emoțiilor de pe față, precum și mișcările asociate cu mișcările intenționale, ca balansarea brațelor în timpul mersului, care se observă la persoanele normale. În ciuda numelui sindromului, nu există o paralizie reală și, în această privință, ca și în ce privește tipul de modificare a tonusului, boala Parkinson diferă de paralizia spastică ce rezultă din leziunile capsulare. Magoun și Rhines [11] consideră hipokinezia ca datorită unei interferențe cu sistemul de facilitare reticular descendent; ar fi însă logic ca o astfel de interferență să producă mai degrabă o flacciditate decît o rigiditate. Unii autori consideră că mișcarea este redusă din cauza rigidității, deoarece mișcarea se ameliorează ca amplitudine, viteză și toleranță, cînd, în urma unei injecții intramusculare de procaină, mușchii au devenit flasci [22]. Totuși tendința

hipokineziei şi rigidităţii de a se manifesta în proporţii diferite la diverşi bolnavi sugerează că rigiditatea nu ar fi singura responsabilă pentru mişcările reduse.

Rigiditatea. În capitolul al 11-lea, rigiditatea a fost diferenţiată de spasticitate. Un membru rigid opune rezistenţă în cursul întregii desfăşurări a unei mişcări pasive. Rezistenţa nu se dezvoltă brusc, nu creşte o dată cu aplicarea unei forţe suplimentare şi nu se termină printr-o reacţie de lungire. Uneori însă răspunsul la mişcarea pasivă constă dintr-o serie de mişcări semănînd cu două roţi care se mişcă încet una peste alta — aceasta este aşa-numita rigiditate în „roată dinţată". Rigiditatea se mani-

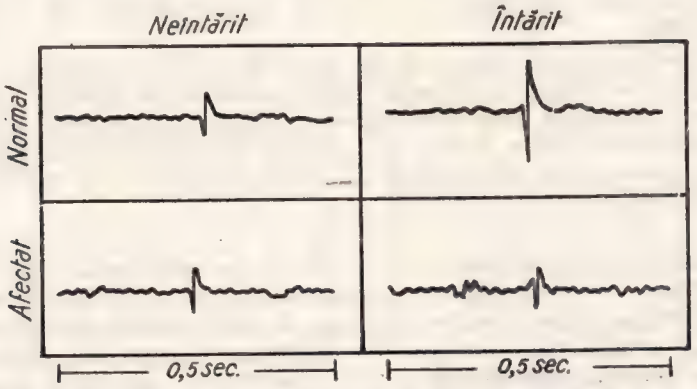


Fig. 153. — Electromiogramele reflexelor profunde în bicepsul brahial într-un caz de hemiparkinsonism. Stînga: amplitudinea reflexului înainte de întărirea lui prin împreunarea mîinilor; *dreapta:* reflexul înregistrat cu mîinile împreunate. Reflexul în membrul afectat de parkinsonism este nemodificat prin întărire. (După Hassler, *Dtsch. Z. Nervenheilk,* 1956, *175*: 223).

festă atît în muşchii extensori, cît şi în muşchii flexori, fiind accentuată la aceştia din urmă. Pentru examinator această rezistenţă apare ca o stare de inerţie, de greutate ca de plumb, spre deosebire de rezistenţa vie, vibrantă, opusă de membrul spastic. De aceea membrul rigid reprezintă o plasticitate mai accentuată decît cel spastic. Rigiditatea în boala extrapiramidală este în funcţie de integritatea reflexelor miotatice; ea dispare în muşchii lipsiţi de inervaţia aferentă prin secţionarea rădăcinii posterioare [13]. Reflexele tendinoase nu sînt însă exagerate sau accentuate prin clonus. Este interesant că manevra Jendrassick (strîngerea mîinilor), utilizată pentru a provoca sau a intensifica un reflex tendinos slab, nu influenţează astfel de reflexe în boala Parkinson (fig. 153). Din toate aceste puncte de vedere, rigiditatea care rezultă din leziunile extrapiramidale de la nivelul ganglionilor bazali diferă de spasticitatea produsă prin interferenţa cu COEPS.

Secţionarea căii piramidale la nivelul spinal în boala Parkinson nu accentuează rigiditatea, ci mai curînd o diminuează uşor [15]. Astfel întreruperea căii piramidale nu pare să producă nici rigiditate, nici spasticitate. Contrar aşteptărilor, în urma rezultatelor experienţelor pe animale, la om secţionarea fibrelor eferente de la *globus pallidus* (ansa lenticulară) sau

distrugerea porţiunii mediale a globului *pallidus* poate virtual aboli rigiditatea [4]. Mai mult decît atît, distrugerea pe cale chirurgicală a nucleului lateroventral, care primeşte impulsuri de la *globus pallidus* şi trimite proiecţii la ariile 4 şi 6 din scoarţa cerebrală, poate de asemenea determina o abolire a rigidităţii. Ca atare se pare că *globus pallidus* nu trebuie considerat ca o formaţiune care, în cazul lezării sale, eliberează mecanismele ce stau la baza rigidităţii; el trebuie mai curînd considerat ca participînd la mecanismul care stă la baza rigidităţii. Nu este clar modul în care acest sistem de fibre acţionează la animalul intact — prin nucleii motori din mezencefal sau prin influenţarea căilor descendente (COEPS) la nivelul scoarţei cerebrale. Hassler [7], care consideră că sindromul Parkinson se datoreşte distrugerii substanţei negre, sugerează că pierderea de colaterale *ascendente* de la substanţa neagră la *globus pallidus* determină o hiperactivitate în sistemul de neuroni pallidotalamic. Ca şi în spasticitate şi în rigiditatea prin decerebrare, influenţele descendente pot produce rigiditatea în boala Parkinson, acţionînd asupra neuronilor motori alfa sau asupra fibrelor fusomotorii. O inhibiţie accentuată a descărcării fusului urmează după stimularea nucleului lateroventral al talamusului; acest efect este exercitat prin scoarţa cerebrală [21]. Această constatare nu poate fi pusă în legătură cu efectele demonstrate ale leziunilor talamice lateroventrale asupra bolii Parkinson.

Tremurătura. Tremurătura, care iniţial este mai evidentă în partea distală a membrului, este fină, foarte regulată şi rapidă (4—8 cicli/sec.). Ea apare în repaus şi încetează cînd membrele execută un act voluntar. De aceea i s-au dat diverse denumiri „tremurătură de repaus", „tremurătură statică" etc. Electromiografia arată că muşchii antagonişti sînt activaţi alternativ şi că ritmul este surprinzător de constant în decursul unor perioade îndelungate într-un anumit grup de muşchi. Atît prin regularitatea sa sinusoidală, cît şi prin apariţia sa în repaus, tremurătura din boala Parkinson se deosebeşte de tremurătura intenţională din sindromul cerebelos (vezi mai jos). În stadiile mai tardive ale acestei boli, care este destul de frecventă la persoanele ce au contractat gripa în cursul primului război mondial, tremurătura devine mai violentă, cuprinzînd întreg corpul şi tulburînd şi epuizînd astfel bolnavul.

Leziunea patologică sau neurochirurgicală a ariilor motorii, a capsulei interne, a pedunculului cerebral (fig. 154) [2] sau a regiunii posterolaterale a măduvei spinării [14, 15] produce o suprimare sau diminuare a tremurăturii, cel puţin trecătoare. Corelaţia este bine cunoscută, dar diverşi autori o interpretează diferit. Bucy [1], de exemplu, consideră tremurătura ca rezultatul unei descărcări oscilatoare continue a căii piramidale, nemodulată de un circuit cortex — cortex prin ganglionii bazali, descărcarea oscilatoare fiind înlocuită de impulsuri generatoare de mişcări line, cînd calea piramidală este inclusă în mişcarea voluntară. Totuşi nici o leziune experimentală a zonei striopalidale din circuitul de modulare nu a produs vreodată o tremurătură statică. Pe de altă parte, Ward [19, 20] şi alţii [17] au provocat la maimuţe o tremurătură asemănătoare aceleia din sindromul Parkinson prin lezarea zonei reticulare ventrolaterale a mezencefalului, între nucleul roşu şi substanţa neagră. Tremurătura este de aproximativ 8 cicli/sec.,

iar mușchii antagoniști se contractă alternativ (fig. 155). După cum reiese din fig. 156, tremurătura, ca în boala Parkinson, dispare în cazul unei mișcări voluntare și tinde să fie mai pronunțată în stările de excitație emoțională: ea dispare în timpul somnului. Alte semne caracteristice bolii Par-

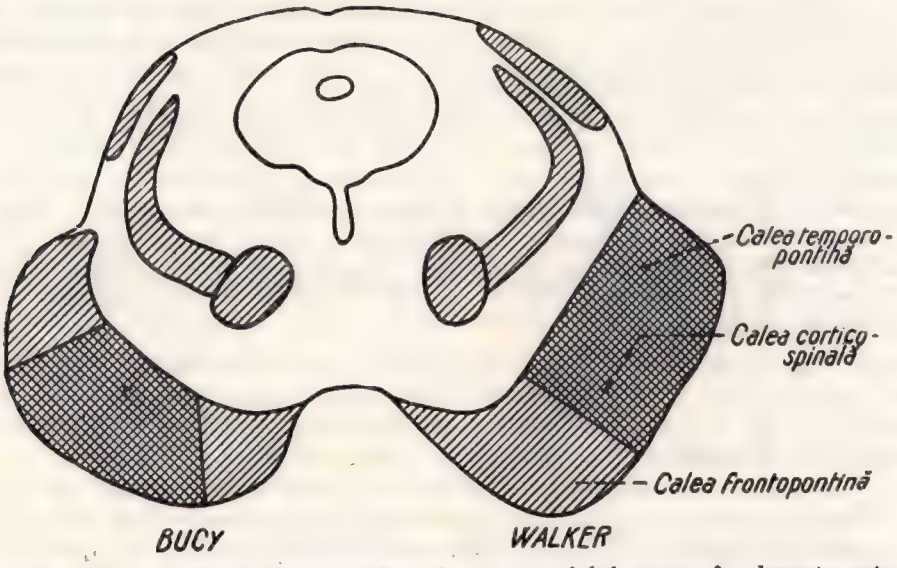


Fig. 154. — Secțiuni transversale prin mezencefalul uman. În dreapta este reprezentată o pedunculotomie efectuată de Walker, iar în stînga una efectuată de Bucy. Mișcările involuntare au fost mult diminuate, iar recuperarea forței voluntare a inclus mișcări independente ale degetelor de la mînă în cazul lui Bucy. (După Bucy, capitolul al 11-lea în *Pathogenesis and treatment of parkinsonism,* W. S. Fields, ed., Springfield, Ill., Charles C. Thomas, 1958).

kinson, observate de Ward și confirmate de Schreiner, au fost „masca" feței (expresia fixă), mișcările lente și rigiditatea. Pe baza acestor experiențe, Ward postulează că leziunea care produce tremurătura în parkinsonismul clinic este localizată în tegmentul mezencefalic.

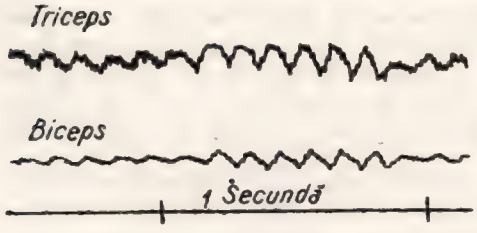


Fig. 155. — Electromiograme sincrone ale tricepsului și bicepsului unei maimuțe care prezintă o tremurătură consecutivă unei leziuni mezencefalice ventrolaterale. De remarcat contracția alternantă a mușchilor antagoniști. (Din Ward și colab., *J. Neurophysiol.*, 1948, *11*: 317).

Deoarece, conform principiului lui Hughlings Jackson, țesutul distrus de o leziune nu poate determina direct o hiperactivitate (tremurătura), aceste experiențe duc la concluzia că leziunea, prin întreruperea căilor descendente, a provocat oscilația unui mecanism oarecare din trunchiul cerebral inferior. Descărcarea oscilatoare, prin excluderea principalelor sisteme descendente, are loc în calea reticulospinală. Stimularea substanței reticu-

lare sub nivelul leziunii produce mişcări oscilatoare rapide (15—25/sec.) [8]. După cum reiese din fig. 157, regiunea care condiţionează această tremurătură este substanţa reticulară medială, situată între nucleul roşu şi al VI-lea nerv cranian. Se presupune că impulsurile care inhibează aceşti neuroni generatori de tremurătură îşi au originea la niveluri superioare şi trec prin zona ventrolaterală a mezencefalului — probabil în substanţa neagră, dar această presupunere nu a fost confirmată pînă în prezent. Se con-

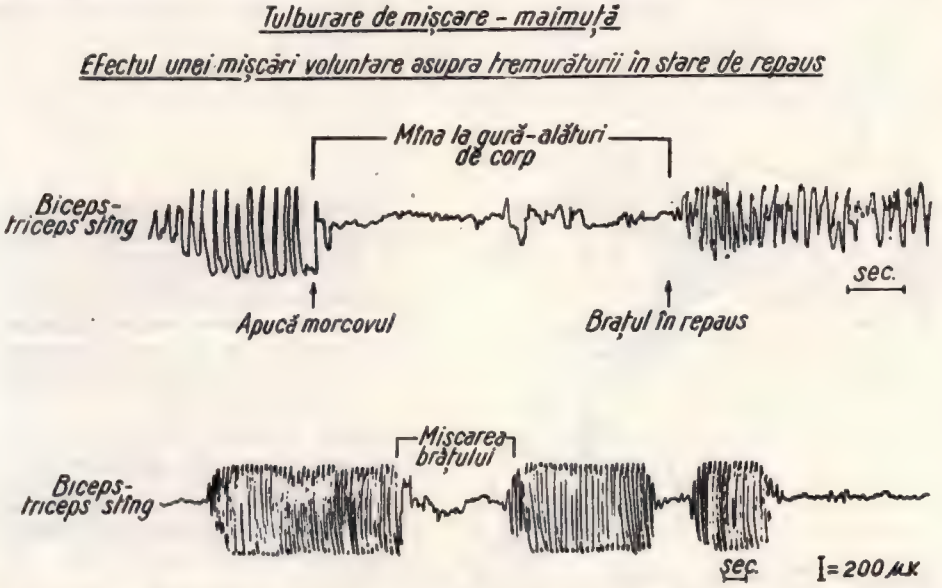


Fig. 156. — Înregistrări electromiografice ale tremurăturii unui membru anterior la o maimuţă cu leziuni bilaterale localizate în regiunea ventromedială a mezencefalului. De remarcat absenţa tremurăturii în timp ce un morcov este apucat şi dus la gură şi în timp ce membrul este readus alături de corp. (Din Schreiner şi colab. în *„Pathogenesis and treatment of parkinsonism"*, W. S. Field, ed. Springfield, Ill., Charles C. Thomas, 1958).

sideră că rolul căii piramidale constă în crearea unei baze facilitatoare, neoscilatoare, necesară tremurăturii, aşa cum o bază tonică este favorabilă clonusului.

Substanţa neagră şi *globus pallidus* sînt consideraţi în general ca fiind sediile cele mai obişnuite ale leziunilor care au ca rezultat paralizia agitantă, dar Cooper a arătat în mod empiric în 1952 (vezi Ref. 4) că distrugerea în regiunea globului palid diminuează atît tremurătura, cît şi rigiditatea şi restabileşte mobilitatea în multe cazuri de boală Parkinson. Distrugerea ansei lenticulare sau a nucleului ventrolateral al talamusului pot fi la fel de eficiente. Parkinsonismul experimental provocat prin leziuni mezencefalice este de asemenea ameliorat prin palidectomie [17]. Se presupune că *globus pallidus* şi talamusul lateroventral, ca şi calea corticospinală, exercită o acţiune facilitatoare asupra neuronilor motori sau a formaţiunilor extrapiramidale din zona generatoare de tremurătură. Tot pe cale empirică s-a stabilit că preparate asemănătoare atropinei ameliorează boala Parkinson, o acţiune care sugerează că aici poate interveni şi un exces de

acetilcolină sau o sensibilitate exagerată față de acetilcolină. Rolul de mediator al acetilcolinei în transmisia sinaptică din creier nu a fost însă niciodată dovedit *.

Este paradoxal că distrugerea formațiunilor care prezintă modificările patologice maxime în boala Parkinson ameliorează deseori afecțiunea. Acest paradox ar putea fi explicat prin ipoteza posibilă (dar nepopulară și nefunda-

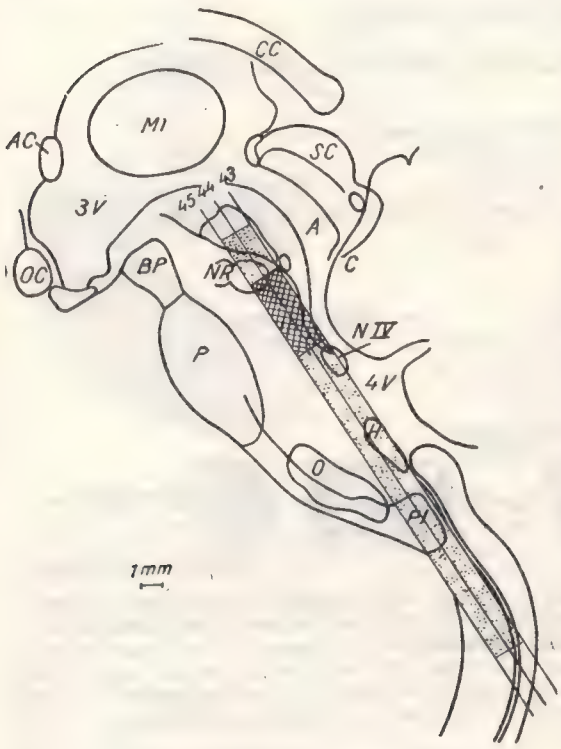


Fig. 157. — Secțiune sagitală prin trunchiul cerebral, reprezentînd zona generatoare de tremurătură demarcată prin stimularea electrică. Zona haşurată dintre coordonatele Horsley-Clarke 43 și 45 este responsabilă de o tremurătură foarte accentuată. Prescurtările sînt: *NR* — nucleu roșu, *VI* — nucleul nervului abducens, *H* — nucleul nervului hipoglos, *O* — oliva inferioară; *Pi* — piramidele. (Din Jenkner și Ward, *Arch. Neurol. Psychiat.* (Chicago), 1953, *70*: 489).

mentată) după care circuitul alcătuit din *globus pallidus*, ansa lenticulară și talamusul ventrolateral ar constitui sediul leziunii de descărcare. O astfel de descărcare poate acționa asupra scoarței cerebrale sau asupra tegmentului trunchiului cerebral. Pentru a explica un interval asimptomatic care uneori durează 30 de ani și pentru a explica eficacitatea medicamentelor anticolinesterazice pe baza hipersensibilității de degenerare, este necesar să se admită că un proces iritativ-distructiv își are debutul mult după infecția gripală originală. Pe scurt, în timp ce dispariția sau reducerea tremurăturii prin palidectomie nu demonstrează că *globus pallidus* ar fi sediul leziunii de descărcare oscilatoare, în prezent această posibilitate trebuie totuși luată în considerare.

* Din 1959, cînd Rotballer a descoperit noradrenalina și dopamina în corpul striat, s-au adunat un număr important de fapte experimentale care dovedesc că tremurul parkinsonian se datorește unui deficit de catecholamine la nivelul căilor extrapiramidale. După Ernst (1962), fenomenele parkinsoniene de la om au la bază un defect de metabolizare a dopaminei, deoarece produsul oximetilat în poziția para al acesteia provoacă o stare de rigiditate hipokinetică, însoțită de tremur generalizat (nota Editurii medicale).

Cerebelul

Orientare. Cerebelul, ca şi emisferele cerebrale, constituie o formaţiune suprasegmentară, dar nu mai prezintă o legătură directă cu măduva spinării, comparabilă cu calea piramidală. Astfel, cerebelul poate influenţa neuronii motori numai prin conexiunile sale cu sistemele motorii ale trunchiului cerebral şi cu scoarţa cerebrală. De aceea nu este de mirare că cerebelul nu execută mişcări detaliate * ; nici una nu dispare prin extirparea cerebelului. Funcţia sa principală constă în *controlul* sau reglarea mişcării, în special a mişcărilor voluntare abile, dar şi a unor funcţii proprii trunchiului cerebral, cum este mersul. Cerebelul reglează de asemenea postura şi tonusul ; probabil că el reglează şi activităţile viscerale, căci multe din ele sînt modificate prin stimularea sau extirparea cerebelului [35]. În concordanţă cu reglarea sau controlul larg pe care-l exercită este abundenţa de conexiuni eferente şi aferente ale cerebelului [49], aşa cum reiese şi din fig. 158. El prezintă conexiuni reciproce ** cu zonele motorii şi senzoriale cerebrale [40, 42, 49]. Cerebelul trimite proiecţii la formaţiunile trunchiului cerebral, dînd naştere la căi motorii descendente. Controlul necesită informaţii. Studiile funcţionale arată că cerebelul primeşte impulsuri aferente nu numai de la sistemul proprioceptiv şi de la cel vestibular, dar şi de la numeroase sisteme senzoriale, inclusiv al văzului şi auzului [51]. Anumite arii ale scoarţei cereberale sînt organizate somatotopic, deşi nu găsim detaliile observate la scoarţa cerebrală. De asemenea există dovezi în sensul unei localizări funcţionale, care reflectă diferenţe între proiecţiile eferente şi cele aferente ; Această problemă este încă neelucidată.

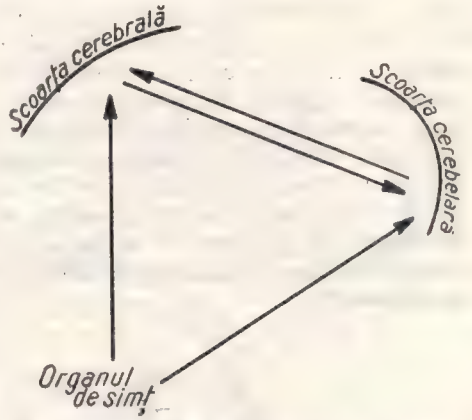


Fig. 158. — Planul sistemului de control cerebrocerebelar. Săgeţile arată căile de conducere a impulsurilor, nu neuronii.

Organizarea anatomică. Ca şi encefalul, cerebelul este format dintr-o scoarţă şi din nuclei profunzi. Spre deosebire de scoarţa cerebrală, scoarţa cerebelară, alcătuită din trei straturi, are o structură uniformă şi nu prezintă subdiviziuni citoarhitectonice. Celulele eferente ale scoarţei cerebelare, celulele Purkinje, îşi trimit axonii la nucleii profunzi în aşa fel încît cere-

---

* Stimularea cerebelară produce rotaţii coordonate ale capului sau flexiuni şi extensiuni ale membrelor. O astfel de stimulare are un efect atît de facilitare, cît şi de inhibiţie a mişcărilor. Deosebirea între o facilitare puternică şi o mişcare slabă nu este mare. Această deosebire pare deci mai mult convenţională decît reală. De fapt, Sprague şi Chambers [53] au constatat că reacţiile de aşezare sînt abolite după cerebelectomie.

** „Conexiune reciprocă", care nu trebuie confundată cu „inervaţie reciprocă," arată că A trimite fibre la B, iar B trimite fibre la A.

Tabelul 6

Zonele corticonucleare ale cerebelului

Zona medială	Cortexul vermisului	Nucleii fastigiali
Zona intermediară	Cortexul paravermisului (inclusiv paramedian ?)	Nucleii intermediari *
Zona laterală	Cortexul emisferic, *lobulus ansiformis* și paraflocului	Nucleul dințat

* *Nucleus globosus* și nucleul emboliform la om.

belul poate fi împărțit în zone corticonucleare longitudinale (tabelul 6 și fig. 159). Calea eferentă este apoi continuată prin neuronii acestor nuclei, axonii ieșind din cerebel prin pedunculul inferior și cel superior pentru a ajunge la diferiți nuclei ai talamusului, mezencefalului și măduvei [30]. Unele zone corticale trimit de asemenea proiecții direct la nucleii vestibulari ai bulbului (fig. 159). Zonele corticonucleare au fost delimitate anatomic de Jansen și Brodal [43]; descrierea lor a fost modificată de curînd de Cohen și colab. [30]. Semnificația funcțională a acestor zone a fost scoasă în evidență de Chambers și Sprague [29]. Acest mod de divizare a cerebelului poate fi denumit diviziune longitudinală sau zonală, spre deosebire de cea transversală sau lobulară.

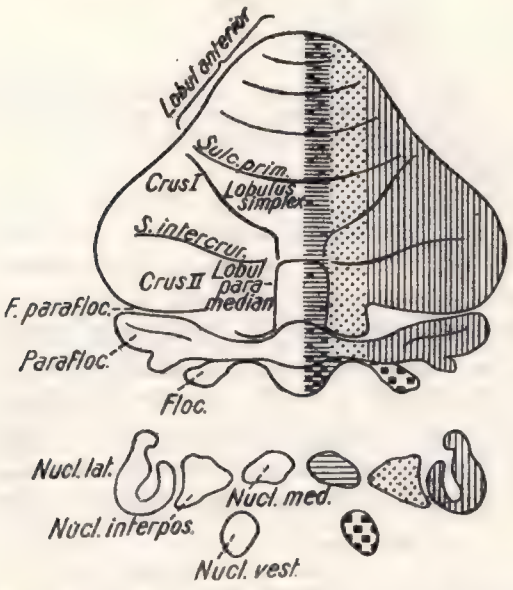


Fig. 159. — Diagrama zonelor corticonucleare la primate. De remarcat că zona vermisului sau medială a cerebelului *(liniile orizontale)* trimite proiecții la nucleul medial, nucleul fastigial și nucleul vestibular; zona intermediară sau paravermiană *(punctată)* trimite proiecții la nucleul intermediar, iar zona laterală *(liniile verticale)* la nucleul lateral sau dințat. (Din Jansen și Brodal, *Avh. norske Vidensk Akad.*, Kl. I, 1942, Nr. 3).

Căile aferente către cerebel se termină în cea mai mare parte în cortex (straturile de granulații și de celule Purkinje) și în mai mică măsură în nucleii profunzi. Regiunile terminale ale diferitelor căi aferente sînt prezentate în fig. 160, în care este ilustrată structura lobulară a cerebelului. Deși cunoașterea proiecțiilor aferente a influențat concepția despre orga-

nizarea lobulară, această concepţie se bazează în mai mare măsură pe anatomia comparată şi pe embriologie * [33, 34, 35, 36].

Cunoaşterea conexiunilor cerebelului este esenţială pentru înţelegerea organizării sale funcţionale. Anatomia comparată şi embriologia au demonstrat că cerebelul prezintă două diviziuni principale, separate prin fisura posterolaterală: lobul floculonodular şi corpul cerebelului. Din punct de vedere filogenetic, lobul floculonodular se dezvoltă precoce şi primeşte conexiuni în special de la sistemul vestibular. Acest lob este relativ acelaşi la diferitele animale şi este uneori denumit *arhicerebel*. Corpul cerebelului

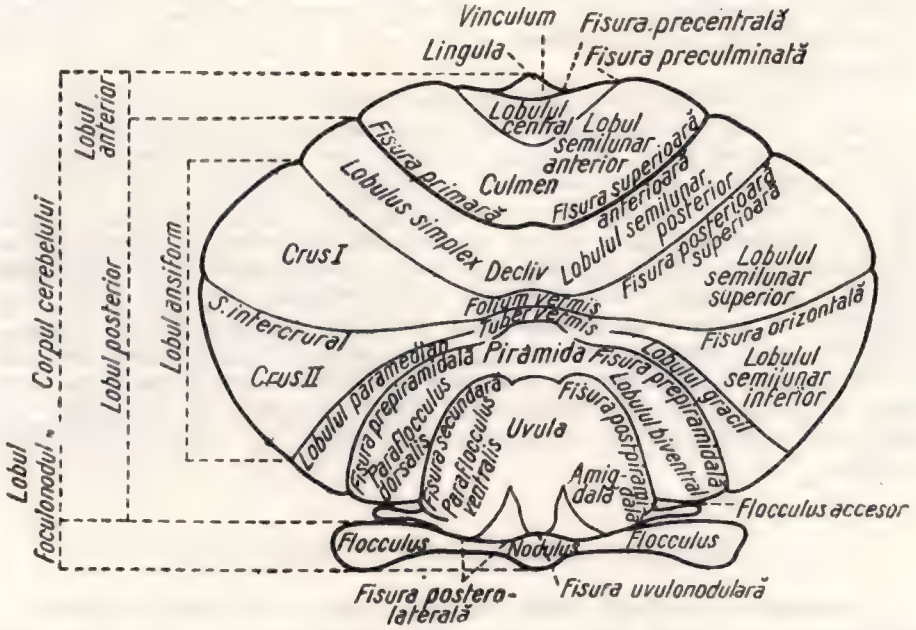


Fig. 160. — Diagrama scoarţei cerebelare a primatelor. Sintetizînd diferite terminologii, se bazează în special pe lobi şi pe proiecţiile aferente la zonele cerebelare *(dreapta)*. (Din Larsell, *Anatomy of the nervous system*, ed. a 2-a, New York, Appleton-Century-Crofts, 1951).

apare iniţial ca o zonă medială (a vermisului) constînd dintr-un cortex şi din nuclei profunzi, care sînt probabil omologii nucleilor fastigiali. Această zonă, *paleocerebelul*, prezintă conexiuni în special cu mecanismul vestibular şi cu proprioceptorii şi exteroceptorii corpului şi capului. La mamifere, paleocerebelul primeşte şi conexiuni corticopontine. Corpul cerebelului este bine dezvoltat, în special în părţile sale laterale *(neocerebelul)*, care constau din zone laterale şi intermediare, cu nucleii respectivi (fig. 160). Zona laterală primeşte principalele sale conexiuni de la scoarţa cerebrală prin nucleii pontini, iar conexiuni suplimentare de la trunchiul cerebral superior, prin oliva inferioară. Zona intermediară reuneşte conexiunile aferente ale zonei laterale şi un mare număr din cele ale vermisului. Aceste cone-

* Căile aferente pot fi de asemenea legate satisfăcător cu zonele corticonucleare longitudinale.

xiuni sînt căile spinotalamice ventrale şi dorsale, căile tectocerebelare şi conexiunile cu trigemenul şi cu alte sisteme senzoriale care inervează faţa.

Lobul floculonodular trimite proiecţii înapoi la nucleii vestibulari. Zona vermisului din corpul cerebelului trimite proiecţii la aceiaşi nuclei vestibulari, la formaţiunea reticulară a măduvei, precum şi la punte, mezencefal şi talamus. Zonele intermediare şi laterale trimit proiecţii la formaţiunea reticulară a mezencefalului, precum şi la nucleul roşu şi la talamus. Astfel, toate zonele din cerebel, cu excepţia lobului floculonodular, trimit proiecţii la originea sistemului piramidal şi a celui extrapiramidal din scoarţa cerebrală, prin nucleii talamici ventrali. Toate zonele cerebelare trimit de asemenea proiecţii la sistemele extrapiramidale subcorticale; proiecţiile de la zona vermisului se îndreaptă în special spre bulb (căile reticulospinale).

Concepţia de parcelare lobulară apare astăzi inadecvată în lumina unor date mai recente asupra organizării somatotopice aferente şi eferente. De exemplu, reprezentarea suprafeţei corpului se extinde posterior faţă de fisura primară în *declivis cerebelli* şi în lobul *simplex;* mai mult decît atît, există o a doua zonă de proiecţie spinotalamică, iar o reprezentare a suprafeţei corpului este în partea posterioară a lobului posterior. În sistemul de diviziune lobulară, lobul anterior — acea parte a corpului cerebelului care este situată rostral faţă de fisura primară — a fost deseori considerată ca o unitate. La primate însă, acest lob este format din 3 zone — vermisul, zona intermediară şi zona laterală — fiecare avînd conexiuni şi funcţii diferite. O astfel de subdiviziune există în lobul posterior, între fisura primară şi cea posterolaterală. Chiar şi lobul floculonodular este subdivizat într-o porţiune vermiculară, nodulul, şi o porţiune laterală, floculii.

Anatomia funcţională a cerebelului

Localizare şi proiecţii. Dacă explorăm scoarţa cerebelară milimetru cu milimetru, cu ajutorul unui electrod de înregistrare, în timp ce un punct de pe piele este atins, se va găsi un punct cerebelar la care aşa-numitul potenţial evocat este maxim (vezi capitolele al 14-lea şi al 21-lea). Stimularea unui punct adiacent de pe piele declanşează un potenţial maxim într-un punct adiacent de pe scoarţă. În acest fel s-a obţinut o schemă somatotopică a scoarţei cerebelare şi se spune că scoarţa este organizată somatotopic sau topografic. Provocarea de mişcări prin stimularea cerebelară a confirmat astfel de scheme. Dacă tehnica de declanşare a potenţialului evocat este aplicată la scoarţa cerebrală şi la cea cerebelară, efectuarea de înregistrări de pe una din ele în timp ce cealaltă este stimulată (şi apoi inversarea procedeului) pune în evidenţă un mare număr de conexiuni specifice între ele.

Multiplicitatea impulsurilor. Variind tipul de stimul aplicat pe corp sau stimulînd diferite organe de simţ, ca ochiul sau urechea, putem determina tipul de impuls senzorial primit de o zonă centrală. Pînă în 1942, cînd Snider şi Stowell [51] au efectuat primele experienţe de acest tip, impulsurile aferente către cerebel au fost considerate a fi exclusiv vestibulare şi proprioceptive. Aceşti cercetători au demonstrat că impulsuri tactile, vizuale, auditive şi chiar viscerale ajung la scoarţa cerebe-

lară. Ulterior s-a văzut că porţiunea de scoarţă cerebelară care răspunde la o stimulare periferică prezintă conexiuni reciproce cu zona de scoarţă cerebrală care răspunde la acelaşi tip de stimuli. Astfel, partea vermiană şi partea intermediară a lobului anterior, care primesc impulsuri somestezice, sînt conectate cu girusul postcentral, aria somatosenzorială a scoarţei cerebrale; aria vizuală cerebelară (vermisul lobului posterior) prezintă conexiuni reciproce cu aria vizuală din scoarţa cerebrală. În sfîrşit, după ce s-a descoperit că scoarţa cerebrală conţine două arii somatosenzoriale

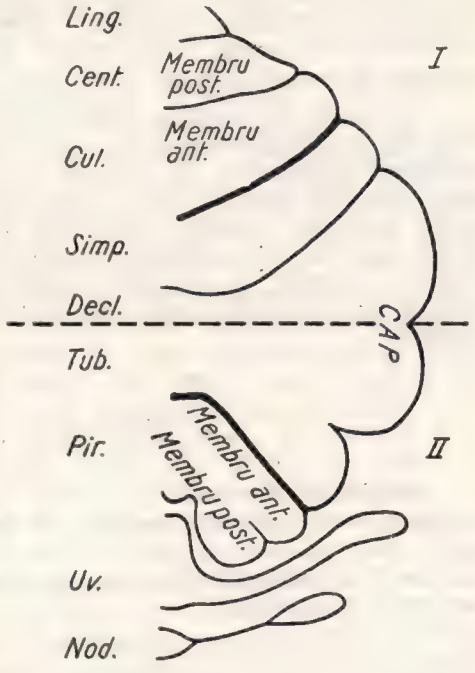


Fig. 161. — Diagramă prezentînd organizarea somatotopică a scoarţei cerebelare şi natura relaţiilor cerebrocerebelare. Acestea din urmă sînt indicate prin cifrele romane (care se referă la ariile somatosenzoriale cerebrale) şi prin linia punctată orizontală. Pentru semnificaţia prescurtărilor vezi fig. 160. O serie de date au fost obţinute la pisică şi adaptate la cerebelul primatelor. Reprezentarea în lobulul paramedian posterior faţă de linia groasă de jos care indică fisura prepiramidală, este bilaterală. (După Hampson şi colab., *Res. Publ. Ass. nerv. ment. Dis.*, 1952, *30*: 299).

(vezi capitolul al 14-lea), s-a constatat că cea clasică postcentrală (aria somatică I) prezintă interconexiuni cu cîmpul de proiecţie anterior al căii spinocerebelare din lobul anterior, iar a doua (aria somatică II) cu proiecţia posterioară sau paramediană a căilor spinocerebelare [39].

Începînd de la apariţia lucrării lui Adrian [24] din 1943, au putut fi demonstrate astfel de conexiuni reciproce — cerebel către scoarţa cerebrală şi viceversa — între toate zonele lobului anterior şi ariile motorii ale scoarţei cerebrale. Toate aceste experienţe au pus de asemenea în evidenţă un element de organizare topografică.

Să rezumăm: 1) cerebelul primeşte impulsuri aferente altele decît vestibulare şi proprioceptive; 2) lobul anterior prezintă conexiuni reciproce cu aria somatosenzorială I a scoarţei cerebrale; 3) lobul posterior (lobul paramedian) prezintă interconexiuni cu aria somatosenzorială II; 4) aria motorie a scoarţei cerebrale şi întregul lob anterior au conexiuni reciproce; 5) în toate aceste arii se constată o organizare somatotopică considerabilă. Planul general al conexiunilor reciproce poate fi prezentat sub forma unei diagrame ca în fig. 161.

Se poate deduce că cerebelul (dat fiind că primeşte impulsuri de la exteroceptori) are un rol în adaptarea corpului atît la mediul extern, cît şi la cel proprioceptiv intern. În al doilea rînd, cortexul motor cerebral şi cerebelul trebuie să colaboreze strîns în efectuarea şi controlarea mişcărilor.

Organizarea somatotopică. Organizarea somatotopică a scoarţei cerebelare a fost demonstrată de studiile electrofiziologice ale influxurilor aferente şi ale stimulării scoarţei cerebelare, precum şi de studiile anatomice ale proiecţiilor căilor spinocerebelare. Această organizare este însă mai curînd relativă decît absolută*. Suprafaţa corpului pisicii este proiectată în cerebelul anterior, astfel încît coada este predominant „localizată" în lingula, iar membrul posterior în lobulul *simplex*.

În afară de aceasta, porţiunile axiale ale animalului sînt reprezentate de-a lungul liniei mijlocii în vermis, iar porţiunile apicale mai lateral, în cortexul intermediar. De asemenea, cum reiese din fig. 161, proiecţiile corespunzătoare cozii în ariile somatosenzoriale şi motorii din scoarţa cerebrală prezintă conexiuni reciproce cu lingula şi astfel în continuare prin ariile cerebrale şi cerebelare pentru membrele posterioare, membrele anterioare şi gît-faţă. În cea de a doua reprezentare a suprafeţei corpului, găsită în partea posterioară a corpului cerebelului, există şi o localizare topografică.

Funcţiile cerebelului

Echilibrul. Deoarece o parte a cerebelului se dezvoltă din structurile vestibulare ale bulbului, nu este de mirare că reglarea mecanismului care stă la baza posturii ortostatice este o funcţie cerebelară. Un astfel de mecanism îl constituie echilibrarea şi reglarea sa este realizată în special de lobul floculonodular.

Lobul floculonodular. Tulburările care rezultă din ablaţia acestui lob reflectă conexiunile sale vestibulare aferente şi eferente. Dow [32] a efectuat ablaţii izolate în această zonă şi a observat tulburări evidente de echilibru, fără modificări ale reflexelor posturale de bază sau dificultăţi în mişcările voluntare. După o astfel de leziune, o maimuţă se poate hrăni singură, fără tremurături sau deviaţie a membrelor anterioare, dar este incapabilă să se menţină în ortostatism, chiar dacă baza de susţinere este largă, fără să se clatine şi să cadă. Din acest motiv, maimuţa are în general o poziţie şezîndă, proptindu-se într-un colţ al cuştii pentru a se sprijini de două părţi ale cuştii sau menţinîndu-şi echilibrul prin sprijinirea sa de peretele sau planşeul cuştii. Sindromul este deci un sindrom de *dezechilibru*. Rolul vestibular al lobului floculonodular este pus în evidenţă şi de faptul că dezvoltarea unui vertij la cîine este prevenită prin ablaţia

* În experienţele electrofiziologice efectuate pe pisici neanesteziate de Combs (31), stimularea unui punct pe piele sau a unui nerv cutanat a avut ca rezultat o activare bilaterală a tuturor straturilor lobului vermian şi ale lobului anterior intermediar. Din motive care vor fi arătate în cadrul discutării unor experienţe similare efectuate pe scoarţa cerebrală, această constatare nu este incompatibilă cu existenţa unui focar de reprezentare, aşa cum arată experienţele în care s-au utilizat anestezice barbiturice.

acestei zone, dar nu prin extirparea vreunei alte zone, fie din scoarța cerebelară, fie din scoarța cerebrală [56, 57].

Alte zone cerebelare care reglează ortostatismul. Reflexele de întindere reprezintă materialul brut necesar ortostatismului, dar aceste reflexe de bază trebuie reglate. Echilibrul nu este decît una din fazele acestei reglări, faza în care sistemul vestibular are rolul important. Vederea este un alt factor, ceea ce se constată rapid dacă stăm într-un picior și comparăm gradul de balansare cu ochii închiși și cu ochii deschiși. Propriorecepția reprezintă un alt factor, deoarece întreruperea căilor proprioceptive spinale, ca în ataxia locomotorie, face ca ortostatismul fără balansare să fie dificil, în special cu ochii închiși (semnul Romberg).

Deși lobul floculonodular este, fără îndoială, important în echilibrare, el nu este însă singura formațiune cerebelară care reglează ortostatismul. Dovezile obținute arată că zona medială a vermisului este răspunzătoare de ortostatism. Chambers și Sprague [28] au observat că leziunile limitate la zona anterioară a vermisului produc dificultăți în menținerea ortostatismului, ca și leziunile din zona posterioară (medială) a vermisului care afectează aria nodulară. Deoarece cortexul vermian medial trimite proiecții la nucleul fastigial, care, la rîndul său, trimite și primește numeroase fibre de la nucleul vestibular al bulbului, această constatare este logică din punct de vedere anatomic. De asemenea, calea spinocerebelară, care conduce impulsurile proprioceptive și tactile din corp, trimite proiecții în porțiunea anterioară a vermisului. Astfel de impulsuri senzoriale apar utile în menținerea echilibrului. În sfîrșit, impulsuri vizuale și auditive sînt proiectate la structurile vermisului, fiind centrate pe *decliv*, pe *folium* și pe *tuber* [44, 51]. Trebuie să presupunem că o funcție a acestei proiecții o constituie aceea a elementului vizual de menținere a orientării corpului în spațiu.

În rezumat, ortostatismul — pe două sau pe patru picioare — este în funcție de trei impulsuri aferente: vestibular, somestezic și vizual. Toate acestea sînt reprezentate în regiunile mediale ale vermisului din scoarța cerebelară, care controlează musculatura întregului corp. Controlul superior al echilibrării și ortostatismului par să fie asigurate de regiunea vermiană medială din corpul cerebelului și de lobul floculonodular.

Tonusul. Mai important decît echilibrarea este pentru ortostatism controlul reflexelor miotatice. După cum am arătat în capitolul al 5-lea, acestea includ arcuri reflexe spinale cu doi neuroni, reglate de impulsuri descendente din nucleii vestibulari și din sistemul reticular al trunchiului cerebral. În mod normal, astfel de reflexe servesc pentru prevenirea alăturării articulațiilor sub acțiunea forței de gravitație. Un animal decerebrat, la care influențele descendente de la cerebel și creierul mare au fost întrerupte, poate să stea în ortostatism, dar picioarele sale trebuie aranjate sub el. Dacă este împins ușor dintr-o parte, animalul nu poate regla în măsură suficientă intensitatea reflexelor extensorilor săi pentru a preveni căderea. Animalul indemn are o capacitate mai mare de adaptare promptă a contracțiilor sale musculare împotriva forței de gravitate. Cerebelul are un rol în legătură cu tonusul reflex al musculaturii și probabil că funcția sa constă în controlul acestui tonus.

Inhibiția tonusului extensorilor este efectul predominant al stimulării la prag a lobului anterior medial. Această inhibiție a rigidității este deose-

bit de evidentă în cazul stimulării ariei vermisului din lobul anterior al unei pisici decerebrate. De asemenea, cînd decerebrarea este asociată cu ablaţia acestui lob, ca în metoda de decerebrare prin anemie [46], gradul de declanşare a reflexelor miotatice ale extensorilor este mai mare decît după o simplă decerebrare transcoliculară. Aceste efecte, observate la animalul decerebrat, dovedesc de asemenea că influenţa posturală a lobului anterior medial este în mare parte exercitată asupra trunchiului cerebral, ceea ce este de înţeles, deoarece principala cale eferentă din lob este reprezentată de calea fastigiobulbară către nucleii vestibular şi reticular din bulb. Nu mai există aproape nici un dubiu că pierderea lobilor anteriori este responsabilă de spasmul extensorilor, de opistotonus şi de reacţia hiperactivă de susţinere a posturii observate în stadiile *iniţiale* după decerebelare. Totuşi, la cîine şi la pisică, lobul anterior medial nu este pur inhibitor pentru extensori ci în mod obişnuit activează reciproc flexorii. Mai mult decît atît, după încetarea stimulării lobului, apare deseori un efect contrar — contracţia muşchilor extensori şi inhibiţia neuronilor motori flexori. Răspunsul obţinut depinde într-o oarecare măsură de parametrii de stimulare. Acest fapt, precum şi fenomenul de „rebound" arată că cerebelul anterior cuprinde componente cu acţiuni opuse, dintre care fiecare acţionează reciproc asupra neuronilor motori flexori şi extensori.

Eliberarea reflexelor extensorilor este mai intensă şi mai susţinută la porumbel decît la cîine sau pisică şi este mai puţin accentuată la maimuţă decît la pisică. La om, un sindrom de lob anterior medial, exprimat printr-o eliberare a reflexelor extensorilor, nu a fost niciodată pus în evidenţă. Toate aceste fapte duc la concluzia că funcţia posturală de inhibiţie a extensorilor, funcţie exercitată de lobul anterior medial, s-a modificat în cursul filogeniei.

Un factor în cadrul efectelor complexe ale ablaţiei lobului anterior a fost decelat de Sprague şi Chambers [52], cu prilejul distrugerii de către ei numai a nucleului fastigial, principala eferenţă din lobul anterior (şi din restul vermisului). În timp ce leziunile nucleare bilaterale au efecte similare celor ale ablaţiei lobului anterior, distrugerea unui nucleu fastigial produce o spasticitate a muşchilor extensori contralaterali şi a muşchilor flexori ai membrelor homolaterale. O altă observaţie care complică problema a fost aceea că leziunile cortexului vermisului din lobul anterior au efecte opuse acelora ale leziunilor localizate în nucleul fastigial. Cortexul inhibă probabil nucleul care, la rîndul său, are o acţiune de inhibiţie asupra extensorilor contralaterali şi flexorilor homolaterali. La cerebel, ca şi la numeroase alte formaţiuni, ceea ce se observă prin stimulare sau ablaţie reflectă funcţia predominantă mai degrabă decît funcţia unică a structurii.

Influenţele suprasegmentare asupra reflexelor miotatice pot fi exercitate atît asupra neuronilor motori alfa, cît şi asupra neuronilor fusomotori gamma. Cerebelul acţionează prin ambele căi. Granit şi Kaada [38] au arătat că descărcarea aferentă de la un fus muscular *scade* prin stimularea porţiunii vermisului din lobul anterior, o acţiune care ar descreşte tonusul muscular. Această constatare corespunde cu efectul predominant cunoscut (inhibiţie) al unei astfel de stimulări asupra reflexelor miotatice. Stimularea porţiunii intermediare a lobului anterior a intensificat descărcarea fusului, o constatare care este în concordanţă cu studiile descrise ulterior în acest capitol. Modificările de tonus exercitate prin eferenţele gamma s-au produs la un prag inferior de stimulare cerebelară anterioară decît efectele directe exercitate asupra neuronilor motori alfa. Cerebelul ante-

rior acționează însă și asupra neuronilor motori alfa. Ablația sa funcțională prin refrigerație a avut ca urmare o hipertonie a extensorilor, fără o descărcare eferentă gamma crescută. Lămurirea problemei controlului superior al tonusului prin eferențele gamma constituie un nou progres, care poate explica în viitor unele din trăsăturile încă nelămurite ale stărilor de tonus anormal (capitolul al 5-lea). [35].

O ipoteză care ar putea explica *hipotonia* gravă, observată în cazurile clinice de leziune cerebelară, este aceea că hipotonia ar fi provocată prin lezarea zonei corticonucleare laterale a întregului cerebel. Deoarece aceste arii se dezvoltă progresiv la primate, inclusiv la om, această teorie ar putea explica de ce hipotonia, mai degrabă decît hipertonia, este tipică pentru sindromul cerebelar uman. Din păcate, la animalele de experiență leziunile au fost rareori limitate la zona laterală ; ele au inclus porțiuni din zona medială și cea intermediară și astfel a fost introdus un element de eliberare a reflexului extensorilor.

Nu este sigur dacă leziunile limitate la porțiunea laterală a cerebelului, la cîine sau pisică, au ca rezultat o hipotonie, după un stadiu inițial de hipertonie [26, 29]. Hipotonia este mult mai accentuată la primate. După ablații cerebelare unilaterale, cu cruțarea vermisului anterior și a nucleului fastigial la babuin, Botterell și Fulton [25] au observat o hipotonie, care a fost mai gravă și mai persistentă în cazul lezării nucleului dințat.

Porțiunea laterală și cea intermediară a cerebelului, spre deosebire de vermis, nu trimit proiecții la ariile reticulare și vestibulare ale trunchiului cerebral, despre care se știe că sînt responsabile de facilitarea și inhibiția reflexelor miotatice, spinale, de bază. Cum pot atunci influența aceste arii cerebelare tonusul muscular ?

Proiecția eferentă a lobilor laterali ai cerebelului merge la nucleul dințat de unde trec fibre la talamus, dintre care unele formează o sinapsă în nucleul roșu (fig. 162). În acest punct poate fi exercitată o influență asupra posturii prin intermediul căilor rubrospinale sau al sistemelor descendente învecinate ale ariei facilitatoare reticulare. O sinapsă în nucleul lateroventral al talamusului întrerupe căile ascendente spre scoarța cerebrală. Fibrele din acest nucleu trimit proiecții la ariile motorii ale cortexului motor. După cum ne arată experiențele fiziologice, calea piramidală care-și are originea în aria motorie exercită o acțiune facilitatoare asupra arcurilor reflexe monosinaptice extensoare, care realizează reflexele de întindere. Este rațional să presupunem că fibrele care ajung la scoarța cerebrală din cerebelul lateral trimit impulsurile pentru această influență piramidală tonică asupra reflexelor extensoare. Dacă aceste impulsuri ar fi eliminate printr-o leziune cerebelară laterală, efectul ar fi o hipotonie.

Am merge însă prea departe dacă am pune hipotonia din sindromul cerebelar uman în întregime pe seama leziunii emisferelor laterale, deoarece regiunile cerebelare mai mediale sînt conectate atît cu aria motorie prin nucleii fastigiali și intermediari, cît și cu trunchiul cerebral. Totuși, influența cortexului medial asupra descărcării căii piramidale pare să fie în special inhibitoare [30, 53], iar efectul net exercitat prin conexiunea cu trunchiul cerebral este inhibitor față de tonusul extensor. Lezarea oricăruia din sisteme nu va produce o hipotonie. În ansamblu este probabil că leziunea din emisfera laterală este cauza hipotoniei consecutive leziunii cerebelare la om.

Controlul mişcărilor voluntare. Deoarece la om aceste controale sînt evidente în cazul dereglării mişcărilor printr-o boală cerebelară, descrierile detaliate pot fi amînate. Este suficient să spunem că simptomele unor astfel de deficienţe constau în erori de ritm, amplitudine, forţă şi direcţie ale mişcărilor voluntare (ataxie) şi în oscilaţii neregulate mari, în special la sfîrşitul mişcării.

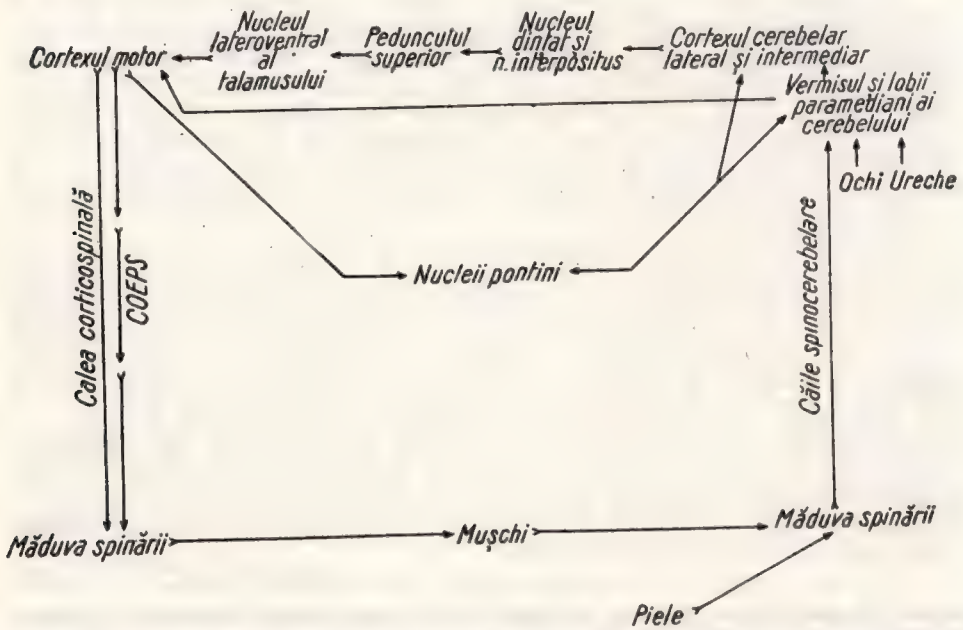


Fig. 162. — Ansele de „feedback" (servomecanism) de la şi spre cortexul motor. Ansa lungă include o întoarcere a informaţiei proprioceptive de la muşchi la cortexul motor prin cerebel. Această ansă presupune existenţa unor conexiuni între paleocerebel şi neocerebel. O a doua ansă potenţială este mai scurtă şi în întregime în interiorul creierului mare. Ea poate primi sau nu informaţii de la periferie, în funcţie de conexiunea neocerebelului cu vermisul şi cu lobii paramediani, care primesc informaţii senzoriale proprioceptive şi exteroceptive. De remarcat că ansa scurtă este informată despre evenimentele de la periferie numai dacă există conexiuni între regiunile cerebelare mediale şi cele laterale. Legătura care uneşte vermisul cu lobul paramedian este nesigură. Această cale este cunoscută funcţional, dar nu anatomic.

Datele anatomice arată că, în mod special, zonelor laterale şi paravermiene ale cerebelului le revine controlul mişcării voluntare a membrelor. Zona laterală s-a dezvoltat paralel cu abilitatea de manipulare la primate, iar conexiunile aferente şi eferente ale acestor lobi formează un circuit cerebelocerebelar. Totuşi, cortexul paravermian trimite proiecţii şi la cortexul motor peste *nucleul interpositus* şi, spre deosebire de zona laterală, prezintă o organizare somatotopică superioară. Dovezile cele mai recente obţinute prin experienţe pe animale arată că ablaţia cortexului paravermian produce o mişcare ataxică; influenţa regiunii mai laterale este mai puţin lămurită, ceea ce ar putea însemna pur şi simplu că această influenţă este mai subtilă. În mod paradoxal, leziunile nucleului

dinţat, prin care cortexul lateral îşi exercită influenţa, produc efectele cele mai accentuate asupra activităţii voluntare [25, 37]. Independent de rolurile relative ale cortexului lateral şi ale celui paravermian, este clar că ele controlează împreună mişcarea voluntară prin proiecţiile care ajung la cortex, în timp ce formaţiunile liniei mediane influenţează în special reflexele posturale de bază.

Înainte de a discuta amănunţit modurile în care cerebelul şi scoarţa cerebrală interacţionează în controlul mişcării voluntare, trebuie să examinăm manifestările bolii cerebelare la om. Nu numai că unele tulburări sînt mai pronunţate la om decît la animale, dar examinarea mişcării poate fi efectuată mai detaliat şi mai concludent la om decît în experienţele pe animale. Totuşi nu trebuie să uităm că cunoştinţele referitoare la regiunile cerebelare care au fost distruse sau lezate sînt mai puţin sigure.

Corelaţii clinice. *Tulburările de mers şi ortostatism.* Un tip specific de tumoare (meduloblastom) care apare la copiii mici, provoacă o serie de tulburări aproape identice cu cele produse de Dow [32] la maimuţe prin ablaţia unor porţiuni din lobul floculonodular. Aceste tumori, care-şi au originea în tegmentul ventriculului al IV-lea, adesea la baza nodulului, se manifestă printr-un număr redus de semne evidente de lipsă de coordonare a mişcării, atît timp cît copilul este culcat în pat. Totuşi, el este incapabil să-şi menţină echilibrul şi să meargă. Tulburări de mers şi ortostatism, neînsoţite de hipotonie, apar de asemenea cînd regiunea vermiană mai anterioară este afectată de o tumoare sau degenerescenţă. Astfel de cazuri sînt rare. De fapt, datorită poziţiei protejate a lobilor anterior şi floculonodular şi datorită proximităţii lor de structurile vitale ale trunchiului cerebral, tipul obişnuit de boală cerebelară reflectă probabil o leziune a cerebelului ca un tot.

Tulburările de tonus. Procedeul obişnuit de flexiune pasivă sau extensiune a unei articulaţii, sau simpla agitare a membrului, sînt în general utilizate pentru punerea în evidenţă a tulburărilor de tonus. Un *reflex rotulian pendular* constituie manifestarea unei hipotonii. Printr-o deficienţă a aparatului miotatic, membrul cade inert şi se leagănă înapoi şi înainte (fig. 163). Incapacitatea flexorilor antagonişti de a răspunde

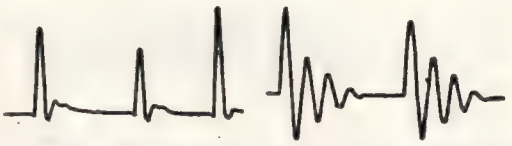


Fig. 163. — Amploarea reflexului rotulian la o persoană normală (stînga) şi la un bolnav cu o leziune cerebelară (dreapta). Notaţi că în trei reflexe rotuliene din stînga, membrul inferior încetează „deadbeat"-ul, în timp ce în două reflexe rotuliene din dreapta, membrul inferior oscilează după prima excursie iniţială în sus, datorită reflexului rotulian însuşi. (Din Holmes, *Lancet*, 1922, *202*: 1177).

cu un reflex de întindere, cînd membrul inferior depăşeşte poziţia medie, constituie de asemenea un factor care are un rol în tulburările de tonus. Mecanismul de hipotonie cerebelară nu este cunoscut cu certitudine. După cum am arătat mai sus, neocerebelul este conectat cu ariile motorii ale scoarţei cerebrale şi poate facilita acţiunea lor. Din analiza lui Fulton-Tower-Hines asupra funcţiei căii piramidale reiese că o descărcare defi-

cientă cerebelară către cortexul motor poate, ca şi întreruperea căii piramidale, avea ca rezultat apariţia flaccidităţii. Conexiunea cerebelară deficientă cu trunchiul cerebral superior, care conţine aria reticulară facilitatoare, constituie o altă posibilitate.

Tulburările mişcărilor voluntare [41, 42]. Deficienţele de forţă (astenie), ritm, direcţie (dismetrie) şi stabilitate (tremurătură) ale mişcării sînt efectele tipice ale leziunilor cerebelare asupra mişcării voluntare. În special sînt tulburate pornirea, oprirea şi modificarea direcţiei mişcării.

Slăbirea mişcărilor voluntare nu este însoţită de pierderea unei mişcări specifice şi, deşi subiectiv gravă, această slăbire nu poate fi cu uşurinţă pusă în evidenţă obiectiv. Această *astenie* poate fi explicată prin ipoteza că cerebelul facilitează cortexul motor. Ca în cazul multor semne cerebelare, facilitarea ar putea fi realizată la nivelul segmentar prin conexiunile cerebelare cu trunchiul cerebral.

La bolnavii cu leziuni cerebelare, mişcările simple pornesc lent (fig. 164), fapt care reflectă probabil absenţa unei facilitări. Fig. 164 arată

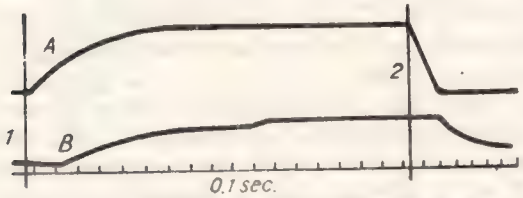


Fig. 164. — Miograme ale contracţiei voluntare la un bolnav cu o leziune cerebelară unilaterală. A — normal; *B* — mîna lezată. Liniile verticale *1* şi *2* marchează semnalele de începere şi de oprire a prehensiunii. De remarcat începutul mai lent, contracţia mai slabă şi relaxarea întîrziată în înregistrarea inferioară. (Din Ruch, capitolul al 5-lea, în *„Handbook of experimental psychology*, S. S. Stevens ed., New York, Wiley, 1951).

de asemenea că mişcările se opresc greu, astfel încît hipermetria — depăşirea ţintei — apare într-un test deget-nas. (Există însă cazuri în care degetul este sub ţintă — hipometrie.) Fenomenul de „rebound" — adică incapacitatea de a frîna braţul care exercită o tensiune, atunci cînd este brusc eliberat de examinator — este un deficit rapid, care constă în imposibilitatea de a opri o contracţie musculară voluntară. După cum arată fig. 165, un bolnav suferind de boala cerebelară este incapabil să efectueze

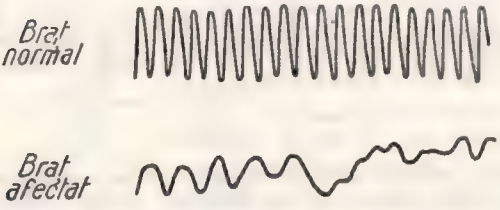


Fig. 165. Traseele supinaţiei şi pronaţiei alternative rapide a braţelor, ilustrînd adiadocokinezia. Spre deosebire de braţul normal, braţul afectat a executat chiar iniţial mişcări lente, cu amplitudine redusă, care s-au alterat apoi rapid. (Din Holmes, *Lancet*, 1922, *203*: 59).

mişcări alternative (supinaţia şi pronaţia antebraţelor) rapid şi cu excursii egale (adiodocokinezie). Şi acest simptom reflectă un deficit în ceea ce priveşte pornirea şi oprirea mişcărilor.

O tremurătură cerebelară este „intenţională" (adică se produce în cursul mişcării voluntare mai curînd decît în repaus), terminală (mai accentuată la sfîrşitul unei mişcări) şi neregulată, aşa cum arată fig. 166. În toate aceste privinţe, tremurătura cerebelară este atît de diferită de tremurătura oscilatoare regulată de repaus, observată în boala Parkinson,

încît denumirea de „tremurătură" nu pare indicată. Termenul „tremurătură ataxică" este mai descriptiv [27]. Ca o concretizare a tremurăturii cerebelare, ne putem imagina că membrul superior deviază de la direcţia intenţionată şi, corectarea fiind făcută prea tîrziu şi prea viguros, mîna îşi supracorectează poziţia şi depăşeşte nivelul intenţionat. Această supracorecţie continuă printr-o încetinire şi printr-o oprire a mişcării, pentru

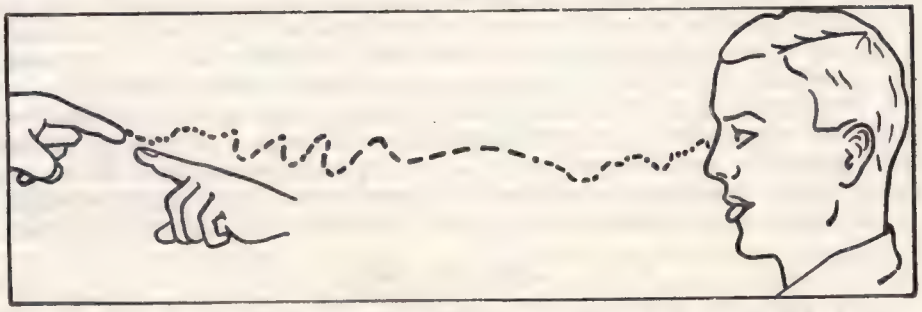


Fig. 166. — Înregistrarea unei mişcări tremurătoare obţinută făcînd bolnavul să mişte degetul de la propriul său nas şi să atingă degetul examinatorului, reprezentat la stînga. De remarcat, neregularitatea tremurăturii şi faptul că este mai accentuată aproape de sfîrşitul mişcării. (Din Ruch, capitolul al 5-lea, *Handbook of experimental psychology*, S. S. Stevens ed., New York, Wiley, 1951).

ca apoi să se producă o revenire. Întrucît această succesiune se repetă, rezultatul este o tremurătură neregulată care creşte ca gravitate pe măsură ce mişcarea continuă. Aspectul general se aseamănă oarecum cu prima încercare de a conduce o barcă. Există de asemenea tulburări tipice de vorbire, scris, ortostatism şi mers, dar ele nu prezintă caracteristici noi.

Neurofiziologii îşi concentrează eforturile asupra reducerii manifestărilor bolii cerebelare la unul sau două deficienţe de bază. O explicaţie unitară a simptomelor cerebelare trebuie să ia în consideraţie relaţiile cerebelocerebrale.

Relaţiile cerebelocerebrale. Faptul principal este cel cu care am început. Scoarţa cerebrală nu poate executa mişcări coordonate fără ajutor. Acest lucru este valabil, deşi scoarţa cerebrală primeşte numeroase informaţii de la proprioceptori şi exteroceptori. Cu toate că şi cerebelul primeşte un mare număr de influxuri somatosenzoriale, se presupune că el contribuie la mişcarea provocată cortical, peste şi dincolo de informaţia senzorială. Este desigur semnificativ că cerebelul are conexiuni reciproce cu cortexul motor cerebral, aceste conexiuni formînd potenţial o ansă.

Se ştie de mult că stimularea neocerebelului poate mări excitabilitatea cortexului motor [47] şi că acest efect este în parte exercitat prin conexiunile dintre cele două structuri mai degrabă decît prin convergenţa pe substanţa reticulară sau la nivelurile spinale. Undele electroencefalografice sînt mărite. În mod surprinzător, influenţa ariilor paleocerebelare ale liniei mediane asupra excitabilităţii corticomotorii este mai bine documentată [35]. Aceste arii au o organizare topografică şi influenţa lor asupra cortexului motor, ca şi asupra reflexelor membrului, este adesea *inhibitoare*, dar poate fi facilitatoare. Snider şi Magoun [50] au găsit arii facilitatoare lateral faţă de vermis în lobul anterior şi în lobul paramedian. Producerea unei

interacţiuni cu caracter inhibitor sau ocluziv în scoarţa cerebrală a fost pusă în evidenţă prin înregistrările căii piramidale în timpul stimulării ariilor cerebelare şi motorii care se influenţează reciproc [50]. Este evident că cerebelul exercită atît influenţe inhibitoare, cît şi facilitatoare asupra mişcării iniţiate de cortexul motor cerebral. Aceasta ne ajută să înţelegem de ce manifestările clinice ale leziunii cerebelare prezintă elemente contradictorii — lentoare la debut şi depăşire.

Datele disponibile referitoare la funcţionarea conexiunilor reciproce cerebelocerebrale nu permit decît speculaţii. Deoarece funcţia neocerebelului constă în controlul mişcării separate a membrelor şi deoarece sistemele de control dezvoltate în tehnică folosesc deseori o ansă de „feedback" (servomecanism), o considerabilă semnificaţie *a priori* se atribuie ansei potenţiale neurale, realizată de conexiunile cerebelocerebrale reciproce. Wiener [58] şi alţii [36] au comentat asemănarea dintre servomecanisme şi controlul nervos al mişcărilor. Această paralelă este ilustrată în fig. 167.

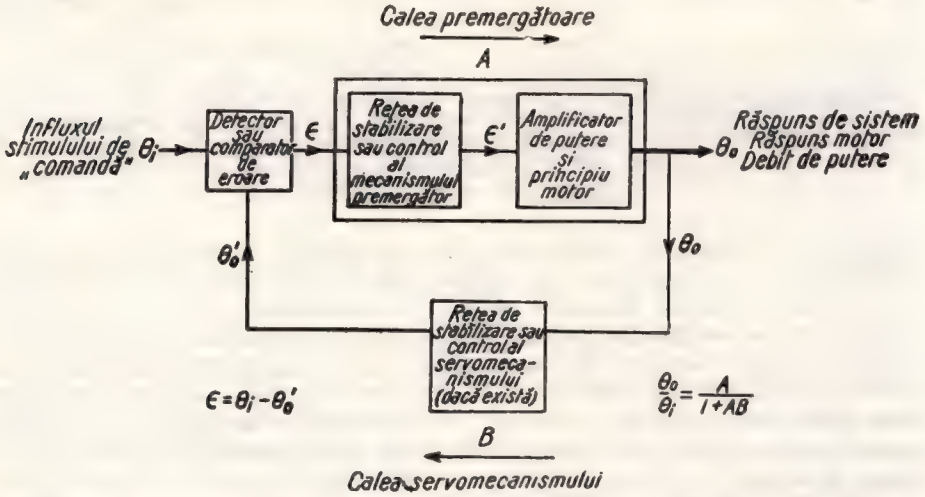


Fig. 167. — Diagramă care ilustrează analogiile dintre un sistem de control fiziologic şi elementele de bază ale unui servomecanism. „Comanda" este reprezentată de un impuls cu o energie redusă, ca de exemplu vizionarea unui obiect. Calea premergătoare poate reprezenta căile corticospinale. θ reprezintă mişcarea efectuată, care este comparată cu intenţia stimulului, şi un ordin modificat este transmis prin calea premergătoare. (Din Frank şi colab., *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1948, *50*: 187).

O comandă pentru o nouă poziţie activează un motor care efectuează mişcarea într-un grad dependent de diferenţa dintre poziţia prezentă şi cea dorită. Un semnal de la răspuns revine la dispozitivul de comparaţie, unde poziţia prezentă este din nou corelată cu poziţia intenţionată şi un nou ordin este trimis sursei de forţă. Astfel eroarea, adică diferenţa dintre poziţia prezentă şi cea intenţionată, este progresiv redusă. Astfel de sisteme sînt expuse depăşirii şi oscilaţiei în sensul executării unor treceri rapide, dacă sînt „subamortizate", sau unui răspuns lent, dacă sînt „supraamortizate". Din nefericire, pentru valabilitatea acestei analogii simple, simptomele bolii cerebelare apar a fi „supraamortizate" la iniţierea mişcării şi „subamortizate" la sfîrşitul ei.

Cerebelul poate fi considerat ca un dispozitiv de comparaţie care compară ordinul primit de la cortex cu poziţia rezultantă a membrului; însă scoarţa cerebrală însăşi, cu exteroceptorii săi extensivi, ar putea fi un „candidat" mai logic pentru această sarcină de comparare. Poate că cerebelul ar trebui să fie considerat analog reţelei de stabilizare sau de control al servomecanismului, care determină dacă sistemul este prea lent în ce priveşte efectul controlului sau dacă este predispus la oscilaţii.

S-a sugerat [48] că cortexul motor este handicapat în planificarea mişcărilor în timp, din cauză că impulsurile nervoase nu pot fi înmagazinate pentru a fi descărcate după o perioadă fixată. Totuşi, dacă cortexul motor s-ar descărca într-un circuit care include cerebelul, o programare a mişcării în timp ar fi posibilă. Cerebelul poate oferi un mecanism de accelerare sau de facilitare pentru a distribui viteza fără depăşire. Deficitul unei astfel de funcţii ar explica lentoarea mişcărilor la debut la un bolnav suferind de boala cerebelară (fig. 163). Un circuit de programare cu caracteristici de amortizare corecte ar fi util pentru încetinirea mişcării în vederea prevenirii unei depăşiri sau a unei opriri bruşte. Mişcările astfel reglate pot fi perfecţionate în continuare prin raporturi senzoriale aferente, fie prin cerebel, fie către scoarţa cerebrală, prin fibrele spinotalamocorticale. Oricare ar fi asemănările sale cu servomecanismul, cerebelul prezintă legăturile necesare facilitatoare şi inhibitoare cu mecanisme din cortexul motor şi din trunchiul cerebral, pentru a ajuta ambelor sisteme la pornirea şi oprirea mişcărilor în aşa fel încît să fie eficiente, cu o direcţie corectă.

BIBLIOGRAFIE

GANGLIONII BAZALI

1. BUCY P. C. — Capitolul al 15-lea în *Precentral motor cortex* ed. a 2-a, Urbana, Ill., University of Illinois Press, 1949, XIV, 615 p.
2. BUCY P. C. — Capitolul al 11-lea în *Pathogenesis and treatment of Parkinsonism*, W. S. Fields ed. Springfield, Ill., Charles C. Thomas, 1958, X, 372 p.
3. DUSSER DE BARENNE J. G. şi McCULLOCH W. S. — *J. Neurophysiol.*, 1941, *4* : 311.
4. FIELDS W. S. — *Pathogenesis and treatment of Parkinsonism*, Springfield, Ill, Charles C. Thomas, 1958, X, 372 p.
5. FORMAN D. şi WARD J. W. — *J. Neurophysiol.*, 1957, *20* : 230.
6. GLEES P. — *J. Anat. (Lond.)*, 1944, *78* : 47.
7. HASSLER R. — *Dtsch. Z. Nervenheilk.*, 1956, *175* : 233.
8. JENKNER F. L. şi WARD A. — *Arch. Neurol. Psychiat. (Chicago)*, 1953, *70* : 489.
9. KENNARD MARGARET A. — *J. Neurophysiol.*, 1944, *7* : 127—148.
10. KENNARD MARGARET A. şi FULTON J. F. — *Res. Publ. Ass. nerv. ment. Dis.*, 1942, *21* : 228.
11. MAGOUN H. W. şi RHINES RUTH — *Spasticity: The stretch-reflex and extrapiramidal system*, Springfield, Ill, Charles C. Thomas, 1947, VIII, 59 p.
12. (16) METTLER F. A., ADES H. W., LIPMAN E. şi CULLER E. A. — *Arch. Neurol. Psychiat. (Chicago)*, 1939, *41* : 984.
13. POLLOCK L. J. şi DAVIS L. — *Arch. Neurol. Psychiat. (Chicago)*, 1930, *23* : 303.
14. PUTNAM T. J. — *Arch. Neurol. Psychiat. (Chicago)*, 1940, *44* : 950.
15. PUTNAM T. J. şi HERZ E. — *Arch. Neurol. Psychiat. (Chicago)*, 1950, *63* : 357.
16. RIACH D. McK. şi BRENNER C. — *J. comp. Neurol.*, 1938, *68* : 491.

17. SCHREINER L. — Capitolul al 5-lea în *Pathogenesis and treatment of Parkinsonism*, W. S. Fields ed. Springfield, Ill, Charles C. Thomas, 1958, X, 372 p.
18. TOWER S. S. — *Brain*, 1935, *58* : 238.
19. WARD A. A. — Capitolul al 4-lea în *Pathogenesis and treatment of Parkinsonism*. W. S. Fields ed. Springfield, Ill, Charles C. Thomas, 1958, X, 372 p.
20. WARD A. A. Jr., McCULLOCH W. S. şi MAGOUN H. W. — *J. Neurophysiol.*, 1948, *11* : 317.
21. WARD A. A. şi STERN J. — Comunicare personală.
22. WALSHE F. M. R. — *Brain*, 1924, *47* : 159.
23. WHTTIER J. R. şi METTLER F. A. — *J. comp. Neurol.*, 1949, *90* : 319.

CEREBELUL

24. ADRIAN E. D. — *Brain*, 1943, *66* : 289.
25. BOTTERELL E. H. şi FULTON J. F. — *J. comp. Neurol.*, 1938, *69* : 63.
26. BREMER F. — *Arch. int. Physiol.*, 1922, *19* : 189.
27. CARREA R. M. E. şi METTLER F. A. — *J. comp. Neurol.*, 1947, *87* : 169.
28. CHAMBERS W. W. şi SPRAGUE J. M. — *J. comp. Neurol.*, 1955, *103* : 105.
29. CHAMBERS W. W. şi SPRAGUE J. M. — *Arch. Neurol. Psychiat. (Chicago)*, 1955, *74* : 653.
30. COHEN D., CHAMBERS W. W. şi SPRAGUE J. M. — *J. comp. Neurol.*, 1958, *109* : 233.
31. COMBS C. M. — *J. Neurophysiol.*, 1954, *17* : 125.
32. DOW R. S. — *Arch. Neurol. Pschiat. (Chicago)*, 1938, *40* : 500.
33. DOW R. S. — *Biol. Rev.*, 1942, *17* : 179.
34. DOW R. S. — *J. Neurophysiol.*, 1942, *5* : 121.
35. DOW R. S. şi MORUZZI G. — *The physiology and pathology of the cerebellum*, Minneapolis, University of Minnesota Press, 1958, XVI, 675 p.
36. FRANK L. K., HUTCHINSON G. E., LIVINGSTON W. K., McCULLOCH W. S. şi WIENER N. — *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 1948, *50* : 187.
37. FULTON J. F. — *Functional localization in the frontal lobes and cerebellum*, Oxford, Clarendon Press, 1949, XII, 140 p.
38. GRANIT R. şi KAADA B. R. — *Acta physiol. scand.*, 1952, *27* : 130.
39. HAMPSON J. L. — *J. Neurophysiol.*, 1949, *12* : 37.
40. HENNEMAN E., COOKE P. M. şi SNIDER R. S. — *Res. Publ. Ass. nerv. ment. Dis.*, 1952, *30* : 317.
41. HOLMES G. — *Lancet*, 1922, *202* : 1177, 1231 ; *203* : 59, 111.
42. HOLMES G. — *Brain*, 1939, *62* : 1.
43. JANSEN J. şi BRODAL A. — *Avh. norske Videnskakad.*, Kl. I. 1942, No. 3, 50 p.
44. KOELLA W. P. — *J. Neurophysiol.*, 1959, *22* : 61.
45. LARSELL O. — *Arch. Neurol. Psychiat. (Chicago)*, 1937, *38* : 580.
46. POLLOCK L. J. şi DAVIS L. — *Brain*, 1927, *50* : 277.
47. ROSSI G. — *Arch. Fisiol.*, 1912, *10* : 389.
48. RUCH T. C. — Capitolul al 5-lea în *Handbook of experimental psychology*, S. S. Stevens ed., New-York, John Wiley & Sons, 1951, XI, 1436 p.
49. SNIDER R. S. — *Arch. Neurol. Psychiat. (Chicago)*, 1950, *64* : 196.
50. SNIDER R. S. şi MAGOUN H. W. — *J. Neurophysiol.*, 1949, *12* : 335.
51. SNIDER R. S. şi STOWELL A. — *J. Neurophysiol.*, 1944, *7* : 331.
52. SPRAGUE J. M. şi CHAMBERS W. W. — *J. Neurophysiol.*, 1953, *16* : 451.
53. SPRAGUE J. M. şi CHAMBERS W. W. — *Arch. ital. Biol.*, 1959, *97* : 68.
54. THOMAS D. M., KAUFMAN R. P., SPRAGUE J. M. şi CHAMBERS W. W. — *J. Anat. (Lond.)*, 1956, *90* : 371.
55. TOWE A. L. şi CASEY K. L. — *Physiologist*, 1959, *2* : 22.
56. TYLER D. B. şi BARD P. — *Physiol. Rev.*, 1949, *29* : 311.
57. WANG S. C. şi CHINN H. I. — *Amer. J. Physiol.*, 1956, *185* : 617.
58. WIENER N. — *Cybernetics or control and communication in the animal and the machine*, New-York, John Wiley & Sons, 1948, 194 p.

Partea a IV-a

Funcţiile senzoriale ale sistemului nervos

Capitolul al 13-lea

Senzaţia somatică

Theodore C. Ruch

Noţiuni şi definiţii introductive
Clasificarea simţurilor
Clasificarea lui Sherrington
Clasificarea clinică a senzaţiilor
Alte clasificări
Excitant adecvat (sensibilitate diferenţială)
Energii nervoase „specifice" (descărcare nespecifică a organului de simţ)
Neurohistologia senzaţiei cutanate
Unitatea senzorială

Descărcarea organului de simţ

Baza nervoasă a sensibilităţii diferenţiale şi a descărcării nespecifice
Intensitatea
Adaptarea
Viteza de adaptare în diferitele organe de simţ
Legea Weber-Fechner
Mecanismele organului de simţ
Potenţialul receptor

Simţurile somatice

Simţurile termice
Durerea
Măsurarea sensibilităţii dureroase
Tact-presiune
Sensibilitatea profundă
Examenul clinic al sensibilităţii profunde
Sensibilitatea vibratoare
Localizarea sau topognozia
Proiecţia senzaţiei
Discriminarea a două puncte
Baza nervoasă a localizării şi discriminării a două puncte
Dimensiune, formă, dermolexia etc.
Stereognozia

Noţiuni şi definiţii introductive [1]. Tot ce cunoaştem ajunge la noi prin organele de simţ. Actele noastre motorii cele mai simple sînt iniţiate prin organele de simţ; actele motorii cele mai complexe sînt controlate prin intermediul acestor organe. Durerea prezintă un interes imediat în numeroase situaţii clinice, iar testarea celorlalte forme de senzaţii somatice constituie o parte importantă a examenului neurologic. În capitolul urmă-

tor, va deveni clar că distincţia dintre senzaţie şi percepţie este o indicaţie importantă în legătură cu nivelul leziunii sistemului nervos. Sub titlul larg de senzaţie sînt grupate anumite fenomene complexe care au o importanţă considerabilă pentru individul care le trăieşte: foamea, greaţa, ameţeala, senzaţiile sexuale, senzaţiile de oboseală şi o mulţime de indispoziţii rău definite care îşi au originea în structurile mai profunde ale corpului. Multe din acestea au devenit abia recent obiectul cercetării fiziologice, probabil din cauză că prezintă importanţă pentru medicina psihosomatică.

Printr-o „modalitate senzorială" sau mai simplu printr-un „simţ" se înţelege de obicei un răspuns la excitare, care prezintă în mod subiectiv caractere distinctive. De aceea se spune că senzaţiile conştiente se deosebesc din punctul de vedere al calităţii sau modalităţii. Diferenţele în calitate la nivel conştient sînt asociate cu caractere distinctive într-unul sau mai mulţi din factorii următori: organul de simţ şi fibra nervoasă senzorială care duce la sistemul nervos central, calea străbătută prin sistemul nervos central şi în mod cert neuronii ultimi sau terminali ai cortexului cerebral care stau la baza experienţei conştiente.

Între limitele unei modalităţi, noi distingem anumite subcalităţi. La simţul văzului există o serie de calităţi diferite pe care le denumim cu nume speciale, ca de exemplu culorile primare. La senzaţiile acustice distingem diferite tonuri. Pe lîngă subcalităţile unui simţ există procese senzoriale de un ordin mai înalt decît senzaţia, care, pentru uşurinţa de exprimare, pot fi grupate în categoria generală a *percepţiilor*. Percepţiile, care sînt elaborări ale senzaţiei, pot implica doar un tip temporal al unei singure modalităţi (gîdilatul), sau pot implica fuziuni de informaţii de la mai multe canale senzoriale. Se spune, de exemplu, că „umezeala" este o fuziune de rece şi presiune. Alte forme de percepţie au un element spaţial — conştiinţa locului unde e aplicată excitaţia, mărimea şi forma excitantului etc.

Răspunsul creierului la impulsurile aferente este întotdeauna dublu — în afară de calitatea senzaţiei sau a percepţiilor, noi simţim că unele senzaţii sînt plăcute, iar altele neplăcute. Din punct de vedere tehnic, acest aspect al senzaţiei este cunoscut ca *afect*. La anumite tulburări neurologice, afectul devine mai intens şi calitatea mai puţin vie, fapt care sugerează existenţa unor mecanisme cerebrale diferite pentru cele două fenomene.

Tactul a fost privit, pînă cam pe la sfîrşitul secolului trecut, ca un simţ unic, unitar, care aprecia multe caracteristici ale obiectului excitator [4]. Astfel, cald sau rece, presiunea etc. au fost considerate ca subcalităţi ale simţului unic al „pipăitului" sau „tactului". În jurul anului 1890 s-a descoperit că pielea nu este pretutindenea sensibilă în mod uniform, faţă de toate aspectele obiectului excitator. Dacă pielea este marcată în mm^2 şi explorată sistematic cu obiecte foarte mici — tocite (presiune), ascuţite (durere), calde sau reci — se constată că unele puncte dau naştere unor senzaţii de cald, dar nu de rece sau durere, în timp ce altele răspund numai la un stimul rece şi cu o senzaţie de rece; iar alte zone răspund numai cu senzaţii de presiune sau durere. Sensibilitatea cutanată este deci *punctiformă* în ceea ce priveşte distribuţia ei. Aceasta a fost una din experienţele fundamentale din fiziologia senzaţiei. Pe baza unor experienţe de acest fel, tactul a fost împărţit cu uşurinţă în mai multe simţuri separate — presiune sau tact, căldură şi răceală.

Instaurarea durerii, ca modalitate separată a senzației a fost mai dificilă, deoarece senzații de durere pot fi, în mod virtual, provocate în fiecare punct excitat. De fapt, chiar astăzi unii încă mai aduc argumente în favoarea tezei că durerea nu este un simț separat.

Clasificarea simțurilor. Simțurile și receptorii senzoriali sînt clasificați în mai multe moduri, toate fiind utile. Deoarece părți din fiecare sistem sînt întrebuințate în mod obișnuit, este bine să ne familiarizăm cu toate.

Clasificarea lui Sherrington [38]. Această clasificare este utilizată mult în literatura fiziologică și se bazează pe sursa excitării și pe localizarea receptorului. *Proprioceptorii,* care se găsesc în mușchi, tendoane și articulații, precum și în labirint, dau informații referitoare la mișcările și poziția corpului în spațiu. *Exteroceptorii,* organele de simț ale pielii, oferă informații asupra modificărilor din mediul extern imediat. *Interoceptorii* transmit impulsuri de la organele viscerale. *Teleceptorii* sau *receptorii de distanță,* care oferă informații asupra modificărilor din mediul extern mai îndepărtat, sînt organele de simț ale ochilor, urechilor și nasului. (În virtutea obișnuinții, receptorii labirintici nu sînt adesea incluși în grupul proprioceptiv).

Clasificarea clinică a senzațiilor. Clasificarea clinică a senzațiilor este influențată în mod puternic de considerații morfologice. Lista care urmează arată cum sînt grupate de către clinicieni modalitățile senzației; în coloana din dreapta se oferă un exemplu de termen pentru a se ilustra terminologia clinică a senzațiilor și tulburările ei:

I. *Senzații speciale* deservite de nervii cranieni

1. Văz	Hemianopsie
2. Auz	Niciunul
3. Gust	Ageuzie
4. Miros	Anosmie
5. Vestibular	Niciunul

II. *Senzații superficiale sau cutanate* deservite de ramurile cutanate ale nervilor spinali și ale unor nervi cranieni

1. Tact-presiune	Hiperestezie
2. Cald	Hipotermestezie
3. Rece	Hipotermestezie
4. Durere	Hiperalgezie

III. *Senzații profunde* deservite de ramurile musculare ale nervilor spinali și ale unor nervi cranieni

1. Sensibilitate musculară, tendinoasă și articulară, sau simțul poziției	Batiestezia
2. (Durere profundă)	
3. (Presiune profundă)	

IV. *Senzațiile viscerale* deservite de fibre conduse în sistemul nervos autonom

1. Senzația organică, ca de exemplu: foame, greață etc.
2. Durerea viscerală.

Parantezele arată că poziția din schemă a durerii și a presiunii profunde este socotită anormală. Astfel expresia „senzație profundă", așa cum este ea utilizată în mod obișnuit, nu include durerea musculară și cîteodată nu include presiunea profundă.

Alte clasificări. Receptorii senzoriali sînt cîteodată denumiți prin agenții care îi stimulează cu cea mai mare ușurință, de exemplu: chemoceptori, mecanoceptori etc. Terenul de *nociceptori* a fost aplicat de către Sherrington receptorilor dureroși, deoarece ei răspund unei varietăți de excitanți care au proprietatea comună de a fi nocivi sau dăunători pentru țesuturi. În sfîrșit, o dicotomie utilă, care se poate aplica atît fenomenelor motorii, cît și celor senzoriale, este: *somatic* și *visceral*, pentru senzațiile care își au originea în structurile care derivă din somatopleură și respectiv din splanhnopleură. Senzația somatică sau *(somestezia)* este un nume potrivit pentru senzațiile superficiale și profunde împreună.

Excitant adecvat (sensibilitate diferențiată). Baza legii excitantului adecvat îl constituie faptul că majoritatea receptorilor senzoriali sînt sensibili în special la o singură formă de energie. Așadar, prin definiție, criteriul unui excitant *adecvat* nu este dacă provoacă sau nu un răspuns, ci dacă el este forma de energie la care receptorul este cel mai sensibil. De exemplu, energia radiantă a spectrului vizibil este excitantul adecvat pentru receptorii vizuali. Presiunea exercitată pe globul ocular poate de asemenea să excite acești receptori, dar nu este un excitant adecvat pentru ei, deoarece pragul lor de excitare la lumină este mai mic. Cea mai bună ilustrare cantitativă o constituie faptul că organele terminale pentru căldură din piele sînt de aproape 2000 * ori mai sensibile la căldura radiantă decît organele terminale pentru durere, situate între primele. Funcția biologică a organului de simț specializat este, după cum a remarcat Sherrington, să coboare pragul de excitare a fibrei nervoase pentru o *formă* oarecare de energie. Pentru fiecare organ senzorial există un excitant adecvat, deoarece fiecare tip de receptor senzorial este sensibil, îndeosebi, la o singură formă de energie.

Dependența, în mod necesar, a sensibilității diferențiate numai de diferențierea morfologică a organului terminal a constituit o problemă cercetată mult timp [4, 37]. În prezent sînt îndoieli asupra existenței unor terminații specializate într-o mare parte a suprafeței corporale (vezi mai jos). Totuși nu specificitatea fiziologică indicată prin legea excitantului adecvat, ci existența unei diferențieri histologice fundamentale constituie în prezent o problemă. Astfel, nu avem nici un indiciu anatomic sau fiziologic cu privire la baza specificității organului de simț **.

Care este semnificația biologică a excitantului adecvat? În colectiv, organele de simț nu acționează diferit de o serie de filtre de lumină. În colectiv, ele analizează aspectul complex al energiei din lumea externă — așa cum procedează filtrele de culoare în fotografie — și traduc impresia complexă într-un model intricat de curenți de acțiune care sînt recombinați în cortexul cerebral — exact cum sînt recombinate diferitele culori în tipărirea în culori — pentru a ne oferi o imagine a lumii externe.

Energii nervoase „specifice" (descărcare nespecifică a organelor de simț). În strînsă relație cu principiul excitantului adecvat este o altă lege, enunțată de Johannes Müller [36] și cunoscută sub denumirea de *doctrina energiilor nervoase specifice.* Deși un organ de simț poate fi excitat de un alt excitant decît excitantul lui adecvat, răspunsul subiectiv este întot-

---

* Numărul exact este 1453. (N. trad.).

** Dacă s-ar putea stabili un cod al impulsurilor nervoase, s-ar putea abandona noțiunea de specificitate a organului terminal. Un tip de organ terminal ar putea fi afectat în patru moduri diferite și să răspundă prin patru tipuri temporale diferite pentru a da cele patru modalități senzoriale cutanate.

deauna același, și prin urmare nu este influențat de *felul* excitantului. Astfel excitarea sistemului vizual printr-o presiune exercitată asupra ochiului, printr-o excitare electrică sau printr-o iritație produsă de un proces patologic, dă naștere numai unei senzații *vizuale*. Din cunoștințele prezente asupra impulsului nervos, acest lucru pare evident. Totuși, înainte de Johannes Müller, se credea în mod naiv că fibrele nervoase sînt străbătute de „copii" sau corpusculi din obiecte, care ajung la creier. Principiul lui Müller relevă că natura senzației care provine de la un tip dat de excitant depinde de *care* fibre nervoase sînt excitate și nu de *cum* sînt excitate fibrele nervoase.

Expresia „energie nervoasă specifică" este nefericit aleasă, deoarece ea sugerează că curenții de acțiune din axonii care inervează un tip dat de receptor sînt specifici și sînt diferiți de cei care trec prin alte tipuri de fibre senzoriale, o sugestie care a fost dovedită în mod direct ca inexactă. Locul specificității a fost tratat de Müller ca o problemă deschisă, deși el înclina să creadă că acest loc este situat central. O dovadă impresionantă în sprijinul acestei teze este producerea senzației vizuale prin excitarea zonei corticale vizuale la oamenii bolnavi conștienți și a unei senzații somatice prin excitarea zonei corticale somatosenzoriale.

Neurohistologia senzației cutanate [20, 33, 42—46]. În mod obișnuit, în manualele de învățămînt se afirmă că durerea este deservită de terminații nervoase libere subțiri și că tactul, caldul și recele sînt deservite de terminații specializate încapsulate de diferite feluri. Totuși, în conformitate cu studiile recente efectuate de Weddell și colab. (citate mai sus), pielea acoperită de păr, care dă naștere modalităților obișnuite de senzații, nu conține terminații specializate de nici un fel din categoria celor specificate anterior, ci numai terminații nervoase denudate care se găsesc libere în țesutul cutanat sau în jurul foliculilor piloși. În mod similar, corneea, care conține numai terminații nervoase libere, este în mod clar sensibilă atît la tact, cît și la durere [32]. Pielea glabră, cum e cea a buzelor sau a vîrfurilor degetelor, conține atît organe terminale încapsulate, cît și terminații „organizate", compuse din buchete de fibre terminale amielinice. În prezent există îndoieli că aceste structuri ar dota terminațiile cu o sensibilitate diferențială [1] din cauză că pielea glabră și pielea acoperită de păr adiacentă nu se deosebesc în mare măsură în ceea ce privește sensibilitatea, și [2] din cauză că terminațiile specializate nu se împart în patru categorii (corespunzător cu simțurile cutanate), ci prezintă numeroase gradații.

O terminație nervoasă liberă este formată prin dicotomizarea repetată a unui cilindrax care-și pierde teaca de mielină și, la urmă, neurilema. Ramurile fine denudate ale cilindraxului se ramifică printre celulele straturilor mai profunde ale epidermului; alte terminații nervoase libere sfîrșesc de asemenea în păturile subepidermice. Cunoașterea acestor terminații a fost extinsă în largă măsură prin studii anatomice făcute cu ajutorul procedeului de colorare cu albastru de metilen. Terminațiile nervoase libere nu sînt dispuse în piele ca arborii de pădure, cu trunchiurile separate și cu ramurile în atingere; dispoziția este plexiformă. Ramificațiile unui singur axon se interconectează pentru a forma o adevărată rețea nervoasă. Rețelele care derivă din axoni diferiți se suprapun și se întrețes. Deși terminațiile sînt dispuse într-un mod plexiform, rețeaua rezultantă nu formează un sincițiu; adică fibrele sînt încleștate foarte strîns, dar nu sînt interconectate protoplasmatic. Fibrele nervoase din plexul superficial se

ramifică în mod repetat într-o zonă întinsă şi sfîrşesc prin terminaţii fine denudate dispuse dedesubtul şi printre celulele straturilor mai profunde ale epidermului [48].

Unitatea senzorială. Aceasta a fost definită de Tower [41], ca fiind un singur axon senzorial împreună cu toate ramificaţiile lui periferice. Pentru a cerceta dimensiunea şi reprezentarea topografică a unităţii senzoriale, Tower a ales ca obiect de studiu zona centrală a corneei. Au fost conduşi curenţi de acţiune de la un filament al unui nerv ciliar lung, secţionat cu excepţia unui mic număr de fibre, astfel că răspunsurile fibrelor izolate să poată fi identificate. S-a provocat o descărcare printr-o singură fibră, aplicîndu-se excitanţi pe o zonă formînd aproximativ un cadran al corneei împreună cu porţiunile adiacente ale scleroticei şi conjunctivei. În ceea ce priveşte dimensiunea, ariile unităţii variau între 50 şi 200 mm^2 sau chiar mai mult. O singură fibră poate fi urmărită din punct de vedere anatomic pe suprafeţe de această mărime [49]. În interiorul acestui cîmp se găseau, desigur, puncte de linişte şi excitarea acestora producea cîteodată descărcarea unei fibre senzoriale diferite. Un număr larg de fibre trebuie să se întreţească strîns şi fiecare punct de pe cornee trebuie să fie inervat de un număr mare de fibre.

În alte zone, Maruhashi şi colab. [34] au făcut înregistrări de la axoni izolaţi (3 pînă la 11 μ) conectaţi cu o terminaţie sensibilă la înţepătura de ac, dar nu la atingerea uşoară. Aria cîmpului receptor a fost de 9 mm^2 pe planta piciorului la pisică şi de 10 ori mai mare în zonele acoperite de păr. În acest fel, suprapunerea parţială a unităţilor senzoriale este bine documentată din punct de vedere fiziologic şi histologic şi are o mare importanţă teoretică (vezi fig. 183).

Descărcarea organului de simţ

Cunoaşterea cea mai directă a funcţiei organului de simţ este cea care se obţine atunci cînd se înregistrează potenţialele de vîrf ale axonului care pleacă de la organul senzorial. Acest lucru a fost realizat prima oară într-un mod satisfăcător de Adrian şi Zotterman [1]. Acest procedeu este analitic în două sensuri: 1) răspunsul organelor de simţ este studiat fără să se recurgă la experienţa subiectivă şi fără complicaţiile introduse de trecerea impulsurilor prin nervii spinali, măduva spinării şi căile cerebrale; 2) s-au făcut înregistrări pe fibre nervoase senzoriale unice, astfel încît s-a eliminat o mare parte din complexitatea pe care o întîlnim atunci cînd sînt active multe unităţi.

În timp ce se exercita o tracţiune pe tendonul lui Ahile, prin electrozi fixaţi pe nervul sciatic al unei broaşte au fost înregistrate o succesiune de potenţiale prezentînd neregularităţi atît în forma lor, cît şi în distanţa dintre ele. Prea multe fibre au fost activate în mod simultan. Adrian şi Zotterman şi-au îndreptat atenţia către un muşchi cutanat subţire din regiunea toracică a broaştei (muşchiul sternocutanat), al cărui nerv conţine între 15 şi 25 de fibre, din care numai puţine sînt senzoriale. Tracţiunea aplicată asupra acestui muşchi a avut ca rezultat o înregistrare mai simplă, dar încă prea complexă. Detaşîndu-se prin secţionare fişii din muşchi şi eliminîndu-se unul cîte unul fusurile musculare, înregistrarea a devenit progresiv mai puţin complexă şi, în cele din urmă, s-a redus la o secvenţă repetată în mod regulat de potenţiale de vîrf cu amplitudine şi durată uniforme. Se obţinuse astfel preparatul cu o singură unitate. În experienţele iniţiale au fost schiţate în mod larg elementele importante ale descărcării organului de simţ.

Contribuţia organului de simţ la procesul senzorial total a fost desigur stabilită în mare măsură prin studii bazate pe procedee electrice şi acum aceasta poate fi rezumată în mod sistematic. Acestea sînt caracteristicile impuse de organul de simţ al senzaţiei; alte caracteristici se datoresc căilor centrale.

Baza nervoasă a sensibilităţii diferenţiale şi a descărcării nespecifice. Înregistrarea impulsurilor senzoriale oferă adesea dovada finală a ceea ce constituie excitantul adecvat pentru receptorii individuali. Deoarece impulsurile care provin de la diferite tipuri de organe de simţ sînt aproximativ identice, senzaţiile diferite pe care le produc trebuie să constituie o proprietate a destinaţiilor lor centrale (doctrina energiilor nervoase spe-

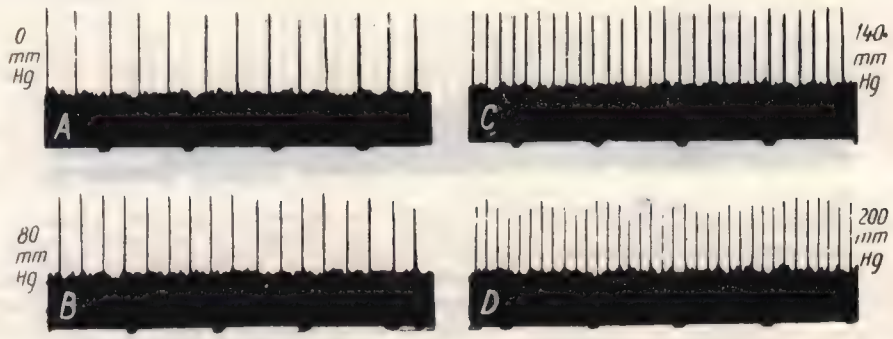


Fig. 168. — Înregistrări oscilografice care arată relaţia dintre frecvenţa de descărcare şi intensitatea excitării. Un singur organ terminal din sinusul carotidian a fost excitat prin patru presiuni diferite intrasinuzale. Intervale de timp de 0,2 sec. (După Bronk şi Stella, *Amer. J. Physiol.*, 1953, *110*: 708).

cifice). Formele potenţialelor de acţiune sînt în esenţă aceleaşi. La fibrele nervoase senzoriale există diferenţe în ceea ce priveşte amplitudinea şi viteza de conducere; dar acestea sînt în relaţie reciprocă cu diferenţele existente în dimensiunea fibrei şi în mielinizarea ei şi nu există nici un motiv să credem că ele determină felul de senzaţie care rezultă. Aspectul temporal este adesea postulat ca fiind substratul nervos al calităţii, dar pînă în prezent nu există nici o probă. În realitate pare mai plauzibil (vezi mai jos) că aspectul temporal este substratul intensităţii. Deoarece receptorii gustului şi văzului cu excitanţi neadecvaţi, se conectează cu aceeaşi fibră care pleacă spre sistemul nervos central, mecanismul care stă la baza doctrinei energiilor nervoase specifice este şi azi un subiect controversat.

Intensitatea [1, 4, 7]. Experienţele iniţiale ale lui Adrian asupra unităţilor izolate au arătat că organul terminal senzorial şi axonul ascultă de legea „totul sau nimic". Printr-o excitare mai intensă nu se ajunge la potenţiale de acţiune mai mari. Anterior s-a scos în evidenţă modul în care receptorii de întindere „semnalizează" creierului aspectul elementar al excitantului: intensitatea lui. Toate organele senzoriale examinate pînă acum au semnalizat intensitatea excitantului prin modificări în frecvenţa descărcării. O excitare mai slabă produce o descărcare cu o frecvenţă mai mică, iar o excitare mai puternică produce o descărcare cu o frecvenţă mai mare. Acest lucru este arătat în mod clar în fig. 168.

Al doilea mod în care intensitatea excitantului influenţează descărcarea este în legătură cu numărul organelor senzoriale active. O greutate mică ataşată la un tendon într-un preparat sternocutanat care conţine doar un număr mic de unităţi poate produce descărcarea numai a unei singure unităţi. O dată cu creşterea tensiunii aplicate asupra muşchiului, o a doua unitate începe să se descarce. Această descărcare adiţională poate fi de obicei identificată printr-o amplitudine uşor diferită a potenţialului, din cauză că fibra se găseşte mai aproape sau mai departe de electrozii de înregistrare. De asemenea, cele două descărcări se desfăşoară în aceeaşi fază sau în faze diferite, datorită frecvenţelor care diferă puţin. O tensiune suplimentară introduce receptori adiţionali, fiecare la o frecvenţă

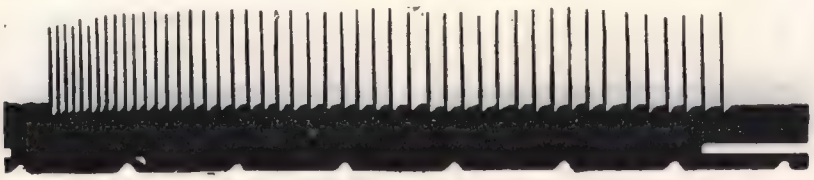


Fig. 169. — Înregistrare arătînd adaptarea organului de simţ (fotoreceptor). Excitantul a fost menţinut tot timpul la o intensitate constantă, dar intervalul dintre descărcări a descrescut în mod ferm. Semnalul indică durata aplicării excitantului; intervalele de timp sînt de 0,2 sec. (Înregistrarea lui Hartline citată din Bronk, *Res. Publ. Ass. nerv. ment. Dis.*, 1934, *15*: 60).

diferită, pînă cînd înregistrarea devine cu totul neregulată. Acest proces este cunoscut sub denumirea sugestivă de: *recrutarea organelor terminale.* Corelatele nervoase ale intensităţii excitantului sînt deci în număr de două: numărul de organe terminale care se descarcă şi frecvenţa de descărcare a fiecăreia. Printr-o sumare spaţială şi temporală, descărcarea rapidă multifibrică la o excitare intensă este tradusă probabil într-o activitate mai intensă a fibrelor căii spinale şi în ultimă instanţă, a celulelor din cortexul cerebral. Un al treilea factor determină capacitatea de răspuns a fusului muscular la excitare, aşa-numita descărcare eferentă a „fibrei mici" (vezi mai jos).

Răspunsurile mai multor organe de simţ sînt controlate prin descărcări care pornesc de la sistemul nervos central.

Adaptarea [1, 7, 17]. Numărul de impulsuri pe care un organ de simţ le descarcă pe secundă depinde nu numai de energia excitantului, dar şi de lungimea perioadei de timp în decursul căreia excitantul a acţionat şi de rapiditatea cu care este aplicat. La o întindere susţinută la un nivel constant, frecvenţa de descărcare a receptorilor musculari este iniţial mare şi apoi devine din ce în ce mai mică, pînă cînd o frecvenţă platou de descărcare este atinsă şi menţinută timp de mai multe minute pînă la ore. Organul terminal *s-a adaptat* parţial. Frecvenţa de descărcare scade şi acelaşi lucru se întîmplă cu intensitatea senzaţiei conştiente. În fig. 169 se prezintă o înregistrare oscilografică care ilustrează adaptarea. Probabil că o cauză similară face ca o întindere aplicată în mod rapid să fie mai eficace (produce o viteză mai ridicată de descărcare) decît o întindere de acelaşi grad aplicată mai lent. Organul terminal se adaptează la întinderea aplicată în mod lent în decursul perioadei de aplicare.

În mod obişnuit, orice descreştere în răspunsuri, apărînd ca un rezultat al activităţii, este denumită „oboseală". În cazul aplicării unui excitant a cărei intensitate creşte în mod lent, oboseala poate fi distinsă de adaptare deoarece un astfel de excitant produce descărcări mai puţine şi prin urmare oferă prilejuri mai puţine de oboseală ca excitantul aplicat în mod rapid; răspunsul mai slab la întinderea aplicată în mod lent nu se datoreşte prin urmare activităţii *prin ea însăşi* (oboseala). De fapt, receptorul tactil se poate adapta unui contact aplicat în mod lent fără să emită o singură descărcare. Viteza de creştere a excitantului, astfel ca acesta să poată abia excita, este denumită pantă critică. Excitanţii mecanici pot fi aplicaţi în forma de undă dorită şi cu ceva din precizia unui curent electric. Măsurată în acest fel, adaptarea receptorilor tactili din pielea broaştei şi a corpusculului Pacini este din punct de vedere cantitativ atît de asemănătoare cu acomodarea (capitolul al 2-lea) arătată de axonii lor respectivi, încît Gray şi Matthews [19] cred că adaptarea organului de simţ este o simplă acomodare a axonului, întrucît un organ de simţ care se adaptează în mod rapid este deservit de un axon care se acomodează în mod rapid. Adaptarea organului de simţ este corelată într-o măsură mai mare cu acomodarea decît cu oboseala.

Faptul că acest corpuscul încapsulat Pacini, foarte specializat, se comportă ca un simplu axon, reiese din orice proces specific preneural al organului terminal, care contribuie la explicarea comportării organelor de simţ. Funcţiunea capsulei pare a fi de transmitere a forţelor mecanice către terminaţia nervoasă. O parte a adaptării aparente a organelor sensibile la presiunea cutanată pare a proveni din fluxul mecanic al pielii. Nafe şi Wagoner [37] au remarcat că o greutate aşezată pe piele este simţită numai atît timp cît ea continuă să „se cufunde" cu o viteză supraliminară, fapt care se întîmplă o perioadă considerabilă de timp. Incapacitatea de excitare, un fenomen premergător activităţii organului de simţ, constituie un factor în adaptarea organelor simţului de presiune şi, în mod posibil, în adaptarea altor organe de simţ.

Viteza de adaptare în diferite organe de simţ. Adaptarea nu este rapidă în mod egal la toate organele de simţ. Anumite tipuri de organe terminale se adaptează foarte puţin după primele secunde ale răspunsului şi sînt capabile să menţină descărcarea timp de minute sau ore. În clasa organelor terminale cu o adaptare lentă intră fusul muscular, receptorii de tensiune din zona hilurilor pulmonare, receptorii de presiune ai sinusului carotidian, receptorii de rece şi receptorii dureroşi din cornee. Receptorii tactili, în special cei asociaţi cu perii, dau naştere la un tren de impulsuri care durează cel mult o jumătate de secundă. Chiar şi corpusculul încapsulat Pacini se adaptează foarte rapid [18]. În mod evident, o adaptare rapidă ar face ca un organ terminal să fie inadecvat pentru deservirea unor reflexe posturale susţinute o durată mare de timp sau pentru înregistrarea presiunii sîngelui din sinusul carotidian. În mod asemănător, dacă organele terminale dureroase ar înceta să genereze impulsuri dureroase mai înainte ca agentul de excitare nociv să fie îndepărtat, durerea şi-ar pierde o mare parte din funcţiunea ei protectoare. Pe de altă parte, o adaptare rapidă poate constitui un avantaj pentru un simţ de explorare, cum este de exemplu tactul. Contactele sînt percepute; apoi,

„tabla" este ştearsă complet prin adaptare şi este gata să primească o nouă întipărire.

Legea Weber-Fechner. O altă problemă care trebuie rezolvată prin metode electrice este dacă legea Weber-Fechner, acolo unde are aplicabilitate, este o caracteristică a organului de simţ sau a fazelor centrale ale procesului senzorial total. Weber a făcut importanta descoperire că cea mai mică diferenţă discriminabilă între două greutăţi (diferenţă abia perceptibilă) constituie o fracţie constantă a greutăţilor însăşi, aşa-numita „fracţie Weber". Pentru greutăţi, această fracţie este aproximativ 1/30, ceea ce înseamnă că 31 grame pot fi deosebite de 30, 62 grame de 60 şi aşa mai departe. În mod obişnuit, acest lucru este exprimat prin $\Delta I/I = C$, în care prin ΔI se notează o creştere în intensitate care abia poate fi discriminată.

Numele lui Fechner este legat de cel al lui Weber, deoarece el a căutat prin procedee matematice să stabilească o relaţie între excitant şi senzaţie. Presupunînd că creşterile discriminabile sînt unităţi egale de senzaţie, el a dedus următoarea formulă:

$$\text{Senzaţia} = K \log I + C$$

Legea Weber nu avea nimic asemănător cu generalitatea care i-a fost atribuită; pentru cele mai multe modalităţi senzoriale, ea e valabilă numai într-un domeniu foarte limitat de intensităţi şi adesea numai dacă modificările mici continue de diferenţe abia perceptibile sînt ignorate. Ecuaţia Fechner a fost criticată la nesfîrşit; dar oricare ar fi proveniența ei originală, ea pare a exprima o trăsătură fundamentală a comportamentului organului de simţ. Într-un anumit domeniu de intensităţi, frecvenţa de descărcare este o funcţie liniară a logaritmului excitantului. Acest lucru a fost demonstrat pentru fusul muscular de Matthews [35] şi pentru ochiul de *Limulus* de către Hartline şi Graham [25].

Mecanismele organului de simţ [17]. Faptul că un organ de simţ se descarcă în mod repetat la un excitant continuu cu o viteză proporţională cu logaritmul intensităţii stimulului şi manifestă o adaptare trebuie să aibă o singură explicaţie. Adrian [1] sugerează o explicaţie ingenioasă bazată pe perioada refractară relativă. Să presupunem că axonii senzoriali au o perioadă asemănătoare cu aceea a unui nerv de broască. Să presupunem de asemenea că un excitant, de exemplu presiunea, produce o modificare constant menţinută la care elementul nervos nu poate răspunde decît periodic, din cauza perioadei lui refractare. Mecanismul poate fi studiat cu ajutorul fig. 170. Un excitant constant puternic (sus) va produce descărcarea fibrei în a_1 şi, după perioada refractară care rezultă, o reexcită în a_2. La sfîrşitul unei a doua perioade refractare absolute — care urmează — fibra se va descărca în a_3 etc. Excitantul constant mai slab (jos) trebuie să aştepte în perioada refractară — pînă cînd excitabilitatea a coborît suficient pentru ca excitaţia să se producă în b_2 — şi va provoca descărcarea unităţii numai la frecvenţe mai joase.

Această explicaţie întîmpină însă o dificultate gravă. Organele de simţ, exceptînd atunci cînd există condiţii anormale, nu se descarcă atît de rapid cît s-ar putea prevedea din examinarea perioadei refractare absolute, limita superioară a frecvenţei fiind de obicei între 100 şi 200 de impulsuri pe secundă, în loc de 800 şi 1000. Ritmul este menţinut mai

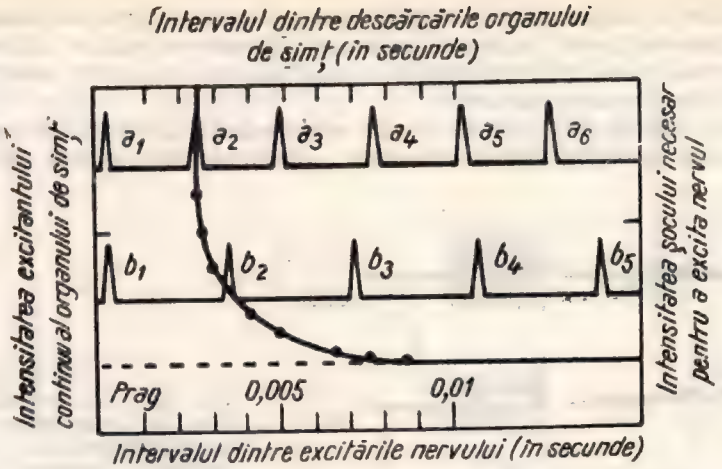


Fig. 170. — Diagramă ilustrînd ipoteza perioadei refractare a ritmicității organului de simț. Curba este o curbă de recuperare convențională (perioade refractare relativă și absolută) pentru nervul de broască și reprezintă date experimentale reale. Înregistrările schematizate ale potențialelor de acțiune (*a*, *b*) sînt ipotetice. Ele arată cum un excitant senzorial puternic și continuu ar putea să producă o excitație timpurie în perioada refractară și o descărcare a axonului senzorial cu o viteză mai ridicată. (Redesenat din Adrian, *The basis of sensation*, London, Christophers, 1928).

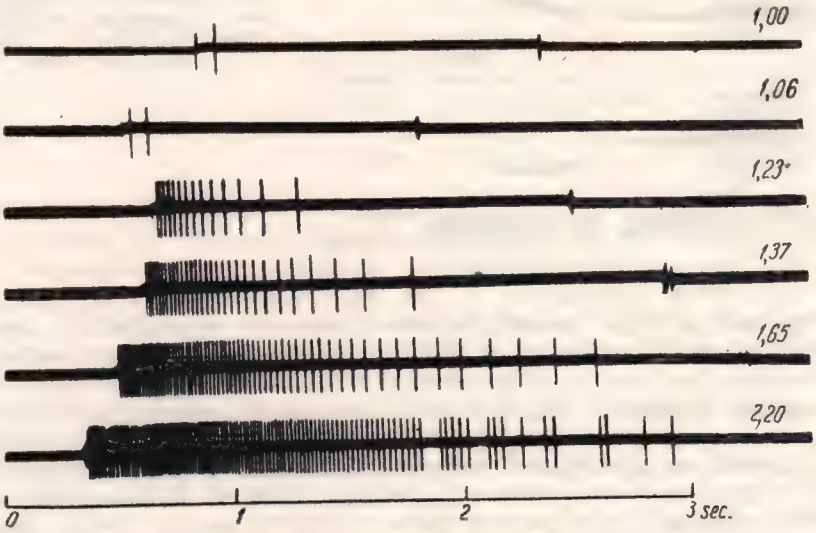


Fig. 171. — Răspunsurile unui nerv de crab la excitări prin curent constant, cu intensități diferite deasupra pragului și care arată o asemănare cu comportamentul organului de simț. Numărul din dreapta indică intensitatea curentului în raport cu pragul. Artefactele marchează declanșarea și întreruperea curentului. (Din Hodgkin, *J. Physiol.*, 1948, *107*: 165).

lent decît ar fi de aşteptat din lungimea perioadei refractare absolute şi relative. Aceasta poate însemna numai că fibrele terminale ale organelor de simţ, din cauză că diametrul lor este mai mic şi sînt amielinice, au un ciclu de recuperare mai lent.

O altă explicaţie provine de la aşa-numitele „modele de organe de simţ", ca de exemplu nervii anumitor crustacee, sau nervul de broască

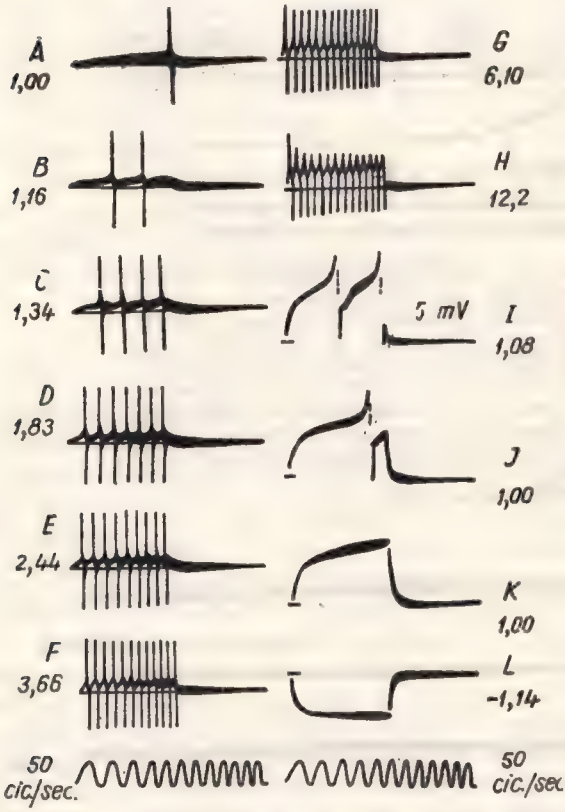


Fig. 172. — Înregistrări care prezintă răspunsuri repetate asemănătoare cu comportamentul organului de simţ, realizate pe un nerv de crab excitat cu curenţi constanţi de intensităţi variabile. De remarcat că fiecare răspuns constă dintr-un potenţial local şi dintr-un potenţial de vîrf condus. Descărcarea pare a se produce atunci cînd potenţialul local atinge o înălţime dată. De remarcat în prima înregistrare perioada lungă necesară unui curent cu o intensitate de prag pentru a produce descărcarea. (Din Hodgkin, *J. Physiol.*, 1948, *107*: 165).

din care este eliminat calciul. Deoarece neuronii organelor de simţ ale mamiferelor conţin un segment subţire amielinic, analogia cu nervul nevertebratelor care are un strat subţire de mielină poate fi strînsă. După cum a arătat Hodgkin [27] (fig. 171 şi 172), un curent constant aplicat asupra unui nerv de crustaceu produce o descărcare repetată, cu o frecvenţă (proporţională cu intensitatea curentului) care suferă o descreştere progresivă comparabilă cu adaptarea. Deoarece axonul de crustaceu, cu o perioadă refractară relativă mai mică de 10 milisec., se poate descărca în mod ritmic la intervale de 200 milisec., frecvenţa de descărcare trebuie să fie reglată printr-un proces mai lent decît perioada refractară. De aceea a fost examinată posibilitatea ca electrotonusul local să prezinte caracteristicile temporale necesare. Cînd curenţii de excitare au avut intensităţi apropiate de prag, s-au scurs 98 milisec. între debutul curentului şi poten-

țialul de acțiune de vîrf — „timpul de răspuns". Acest timp corespunde în mod satisfăcător cu intervalul dintre vîrfuri. De fapt, așa cum arată fig. 173, într-un domeniu considerabil de intensități ale curentului constant, timpul de răspuns și intervalul dintre primele două vîrfuri erau corelate strîns, sugerînd că timpul necesar pentru atingerea unui electrotonus local, suficient să provoace descărcarea axonului, determină frecvența pentru

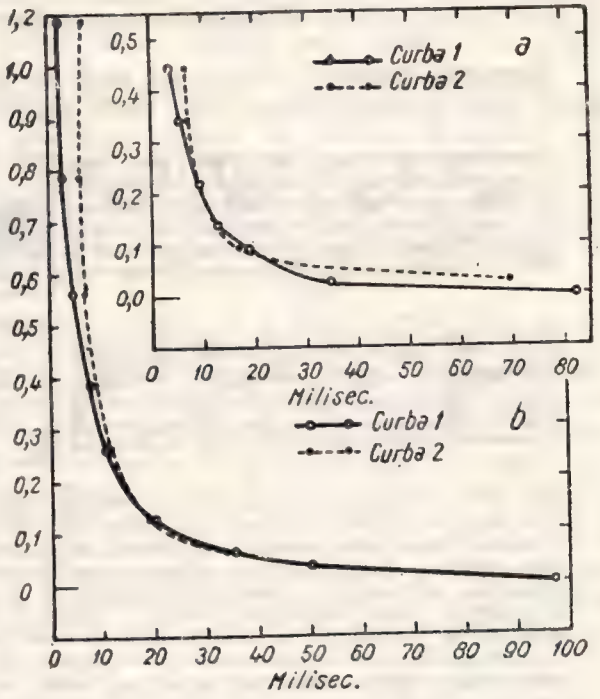


Fig. 173. — Experiențele pe un nerv de crab — ca un model de organ de simț — arătînd corelația dintre timpul de răspuns (cercuri) și intervalul dintre descărcări (abscisă) pentru excitanți slabi (ordonata) și absența unei corelații de acest fel pentru excitanții puternici — descărcare rapidă. Sînt prezentate două experiențe. Curba *1*: intervalul dintre aplicarea curentului și apariția primului impuls. Curba *2*: intervalul dintre primul și al doilea impuls. (Din Hodgkin, *J. Physiol.*, 1948, *107*: 165).

excitanții slabi. Totuși, perioada refractară, mai curînd decît timpul de răspuns, părea să limiteze frecvența superioară de descărcare, deoarece timpul de răspuns a fost diminuat pînă aproape de zero, dar intervalul de repetiție nu a fost niciodată mai mic ca 6,5 milisec. Aceste experiențe, deși numai analoge cu comportamentul organului de simț, sugerează că factorii care controlează frecvențele minime și maxime de descărcare sînt diferiți.

Potențialul receptor [17]. Există în terminațiile nervoase o depolarizare locală, preliminară descărcării de vîrf, comparabilă cu cea văzută la crustacee și la alte fibre nervoase ? Printr-o doză locală adecvată de anestezie, Katz [29, 30] a provocat abolirea potențialului de vîrf în axonul senzorial și a observat că întinderea a produs o depolarizare a terminațiilor nervoase, care s-a propagat electronic de-a lungul axonului. Mărimea depolarizării a variat direct cu amplitudinea și viteza de aplicare a excitantului mecanic. Astfel s-a înregistrat un potențial mare, atunci cînd s-a aplicat întinderea și un potențial mai mic, atunci cînd întinderea a fost doar menținută. La fusul muscular neanesteziat, frecvența de descărcare de vîrf

a fost corelată calitativ cu amplitudinea potențialului de depolarizare. Potențialele receptoare au fost observate la o varietate de receptori și caracteristicile potențialului au fost corelate cu caracteristicile descărcării organului de simț [17]. De aceea, este posibil să credem că o depolarizare locală sau un potențial receptor constituie un stadiu intermediar între excitant și impulsul nervos.

Simțurile somatice [16]

Simțurile termice [17]. Există nu unul, ci două simțuri termice: unul pentru rece și altul pentru cald. Patru argumente pledează în favoarea

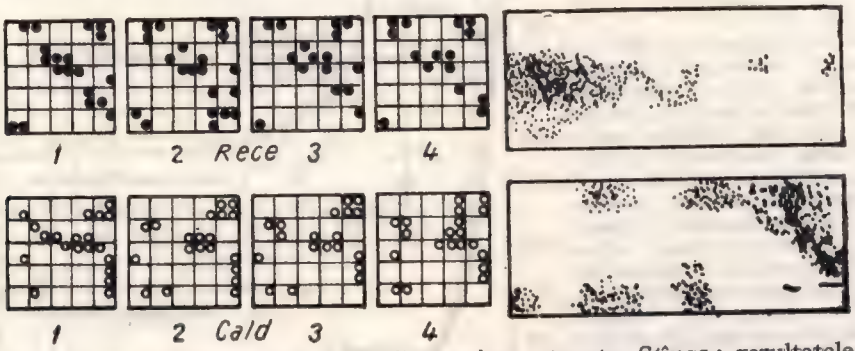


Fig. 174. — Schemele sensibilității termice cutanate. Stînga: rezultatele întocmirii a patru scheme succesive (de la stînga la dreapta) ale aceleiași zone din partea superioară a brațului. Fiecare pătrat mic este egal cu 4 mm². Să se observe gradul mare de asemănare între schemele întocmite în mod independent și că punctele sensibile apar în grupuri. (Din Dallenbach, *Amer. J. Physiol.*, 1927, *39*: 402). *Dreapta:* scheme de distribuție a sensibilității la rece dintr-un număr total de 12 scheme ale unei zone situate pe suprafața volară a antebrațului. Fiecare dreptunghi corespunde unei suprafețe cutanate de 4/10 mm și fiecare reprezintă un subiect diferit. Subiecților li s-a permis să raporteze senzația neutră și trei grade de rece. Bilanțul pentru fiecare punct este indicat în mod rudimentar prin intensitatea de umbrire. (Din Jenkins, *J. exp. Psychol.*, 1939, *25*: 273).

acestei afirmații: 1) pielea conține receptori care se descarcă mai rapid, atunci cînd temperatura crește și alți receptori care se descarcă mai rapid, atunci cînd temperatura descrește; 2) există o diferență subiectivă clară între cald și rece; 3) sensibilitatea termică este distribuită punctiform; 4) unele zone sînt sensibile la rece, dar nu sînt la cald. Cînd pielea este explorată milimetru cu milimetru, se observă puncte care răspund numai la senzația de rece [11]. Alte puncte, mai puține la număr, răspund numai la senzația de cald, iar zone intermediare nu sînt sensibile nici la rece, nici la cald. Pe antebraț, punctele pentru rece ating în medie un număr de 13—15/cm², iar punctele pentru cald ating doar un număr de 2/cm². S-a crezut pe vremuri că dedesubtul fiecărui punct se găsește un tip distinctiv de organ terminal cu o sensibilitate specifică pentru unul sau altul din excitanții termici. Totuși nu s-a putut demonstra această afirmație prin desenarea unei scheme de puncte și identificarea histologică a unui organ de simț fundamental (fig. 174 *stînga*). Jenkins [28] a găsit o distribuție zo-

nală a senzitivității (fig. 174 *dreapta*), care arată că un tip de fibră ramificabilă este responsabil pentru recepția senzației de rece. De atunci încoace s-a demonstrat că, în majoritatea zonelor cutanate (acoperite de păr), sînt prezente numai fibre ramificabile.

Trebuie să reamintim că s-a pus în discuție specificitatea anatomică și nu cea funcțională. După Hardy și Oppel [22], cantitatea minimă eficace de energie termică necesară pentru a produce senzația de căldură este de 0,00015 cal./cm²/sec. (acționînd timp de 3 secunde); pentru durere, cantitatea necesară este de 0,218 cal./cm²/sec.* Astfel pragul pentru căldură este 1/1000** din pragul pentru durere.

Bazett [2] a evaluat profunzimea receptorilor termici prin măsurarea, cu ajutorul unor termocupluri, a vitezei cu care căldura pătrunde printr-o cută dublă a pielii, obținută prin procedeul „spartan" de întindere în afară a prepuțului într-o foaie plată, cu ajutorul unor cîrlige. Viteza de pătrundere a fost corelată cu latența senzației, iar rezultatele sugerează că terminațiile pentru căldură se găsesc la o adîncime mai mare decît cele pentru rece. Prin metoda mai precisă a înregistrării electrice în axonii receptorilor pentru rece, Hensel și colab. [26] au demonstrat printr-un raționament similar, că acești receptori se găsesc la o adîncime de 180 μ, adică subepitelial, la baza papilei.

Excitantul adecvat, atît pentru cald, cît și pentru rece, este temperatura. Recele nu constituie o cantitate pozitivă, iar temperatura nu are dimensiunea energiei. Pragul de excitare pentru receptorii senzației de rece este o descreștere de temperatură cu viteza de 0,004°C/sec., iar pentru receptorii senzației de cald o creștere de temperatură de 0,001°C/sec., ambele procese continuîndu-se timp de 3 secunde. Organele simțului termic nu înregistrează temperatura obiectelor, ci temperatura pielii la profunzimea la care sînt situați receptorii. Prin urmare, ei sînt excitați atît de căldura internă, cît și de căldura mediului ambiant. Bolnavul care suferă de boala Raynaud și care prezintă spasme vasculare ale degetelor mîinii se plînge amarnic de frig chiar într-o cameră încălzită. Un obiect de metal și unul de lemn, avînd aceeași temperatură, nu par la fel de reci, atunci cînd sînt atinse, deoarece obiectul de metal conduce căldura din piele mai rapid. Un factor foarte important îl constituie temperatura pielii. Obiectele care au o temperatură apropiată de zero fiziologic, adică temperatura pielii, nu produc nici senzații de cald nici senzații de rece. Pe de altă parte, chiar aerul cald care vine în contact cu pielea mai caldă, în timpul febrei, produce o senzație supărătoare de rece. Deoarece organele de simț termice au un rol în reglarea temperaturii corpului, este important să cunoaștem natura exactă a excitantului termic.

Excitantul receptorului pentru rece poate fi studiat prin înregistrări efectuate în regiunea nervilor cutanați, deoarece impulsurile din axonii receptorilor pentru rece au o amplitudine mică și au viteze de conducere și adaptare lente [49] (fig. 175). Hensel și Zotterman [26] au înregistrat astfel de impulsuri în nervul lingual concomitent cu temperaturile superficială și subcutanată ale limbii, în timp ce aceasta era răcită cu apă rece. O descreștere a temperaturii apei de la 37° la 13°C a produs o descărcare maximă într-una sau două secunde, care a scăzut în mod exponențial pînă la o frecvență platou de 25 de impulsuri pe secundă în aproximativ 70 de secunde, în care perioadă temperatura de la nivelul receptorului nu se mai modifică. Astfel de descărcări constante au fost

* Senzația dureroasă apare tot după un interval de trei secunde de aplicare a excitației termice (N. trad.).

** Raportul dintre pragul de căldură și cel de durere este de 1/1453, așa cum reiese din calcul (N. trad.).

înregistrate după 70 de minute de răcire. Aşadar, pe cînd schimbarea temperaturii este un excitant puternic pentru receptorul de rece, care se adaptează rapid, ea nu constituie o condiţie necesară pentru excitare, întrucît s-a produs o descărcare în cazul menţinerii constante a răcirii. Prin urmare, excitantul real este sau un gradient de temperatură (flux de energie) din interior în exterior, sau temperatura absolută. Ipoteza ultimă ar implica faptul că excitaţia depinde de un proces fiziologic intern oarecare, ca de exemplu un fel de reacţie chimică depinzînd în mod invers de temperatură. Direcţia gradientului de temperatură şi a fluxului de căldură nu prezintă importanţă. Din experienţe

Fig. 175. — Înregistrare oscilografică într-un nerv lingual „secţionat" prezentînd o descărcare simultană de potenţiale în fibrele mari (tact) şi în fibrele mici (rece). Excitantul a fost un curent de aer suficient de puternic pentru a deforma în mod vizibil suprafaţa limbii. (Din Zotterman, *Skand. Arch. Physiol.*, 1936, 75: 105).

în care se compară răspunsuri de pe o suprafaţă a limbii, atunci cînd gradienţi comparabili avînd direcţia din interior în exterior au fost menţinuţi în decursul răcirii, întîi a suprafeţei superioare a limbii şi apoi a celei inferioare, Hensel şi Zotterman [26] au tras concluzia că mai degrabă temperatura prin ea însăşi decît un gradient de temperatură este excitantul real al receptorului pentru rece. Prin combinarea frecvenţei de descărcare şi recrutării, numai un număr de 10 fibre deservind receptorii pentru rece pot prezenta o relaţie liniară între impulsurile pe secundă şi temperatura dintre 38° şi 27°C [26].

Receptorul pentru cald pare de asemenea că răspunde la un flux termic constant [12]. Deşi el prezintă fenomenul de adaptare într-un grad mai mare, totuşi el menţine la temperaturi susţinute, o descărcare foarte lentă (pînă la cinci impulsuri pe secundă) şi oarecum aritmică. După cum se arată în fig. 176, viteza maximă de descărcare se produce între 38° şi 43°C. Sub 38°C, frecvenţa de descărcare scade treptat, atingînd valoarea zero la 20°C. La temperaturi de peste 43°C, frecvenţa descreşte oarecum vertiginos, toate descărcările dispărînd la 47°C.

Durerea [41]. Mecanismul senzorial pentru durere este în multe privinţe deosebit. Organele terminale senzoriale pentru durere sînt răspîndite în mod virtual prin toate ţesuturile corpului, astfel încît se pot recunoaşte şi indica trei tipuri de durere: 1) durerea superficială sau cutanată; 2) durerea profundă din muşchi, tendoane, articulaţii şi fascii; 3) durerea viscerală. Primele două formează împreună durerea somatică. Terminaţiile pentru durere sînt deosebite de asemenea prin manifestarea numai într-un grad limitat a fenomenului excitantului adecvat. Mai multe feluri de energii sînt adecvate pentru a produce durerea: electrică, mecanică, extreme de cald şi rece precum şi o varietate largă de excitanţi chimici. Prin ur-

mare, terminaţia pentru durere nu este specializată pentru a reacţiona la o singură formă de energie, ci reacţionează la grade extreme ale diferitelor moduri de excitare. Sherrington a subliniat că proprietatea comună tuturor excitanţilor adecvaţi pentru a excita terminaţiile este ameninţarea de a leza ţesuturile. Hardy şi colab. [21] au demonstrat cantitativ această afirmaţie, pentru energia termică. Astfel, grade crescînde de căldură excită mai întîi terminaţiile pentru căldură şi apoi, la 44,9°C, încep să excite termi-

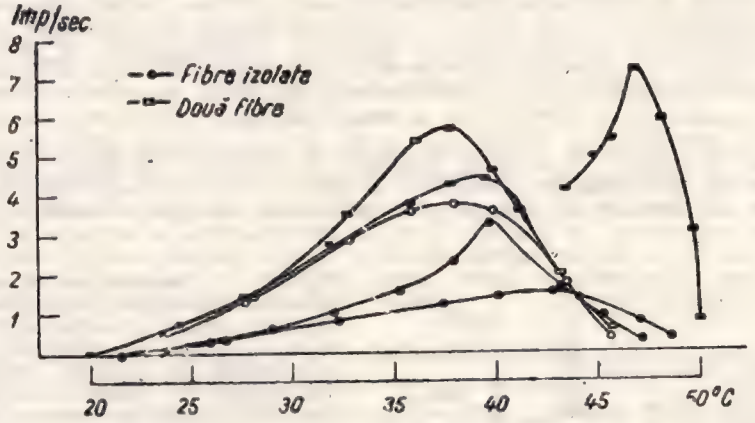


Fig. 176. — Grafice care prezintă relaţia dintre frecvenţa de descărcare şi temperatură la diferite preparate de fibre unice şi duble pentru căldură. Este prezentată descărcarea constantă consecutivă producerii adaptării. O fibră întîmplătoare (una din 13) a avut un maxim la temperaturi de peste 45°C şi a fost fără îndoială o fibră pentru durere. (Din Dodt şi Zotterman, *Acta physiol. Skand.*, 1952, *26*: 345).

naţiile pentru durere. Între aproximativ 44° şi 45°C se produc leziuni ireversibile cutanate, demonstrabile histologic şi este aşteptată o eliberare concomitentă de substanţe chimice, ca de exemplu histamina. O explicaţie a spectrului larg de excitanţi ai organului terminal pentru durere este că diferiţi excitanţi nocivi liberează în piele o substanţă chimică şi că această substanţă excită organele terminale. Un stadiu chimic în procesul excitaţiei ar putea explica anumite răspunsuri patologice pentru durere — mîncărime, hiperalgezie etc. — care persistă mult timp după ce agentul nociv este înlăturat. O probă la cele arătate mai sus va fi prezentată în capitolul următor, sub titlul *Hiperalgezia.*

În clasificarea simţurilor a lui Sherrington, durerea a fost numită nociceptivă, ceea ce înseamnă sensibilă la agenţii nocivi. Funcţia simţului dureros este protectoare, pe cînd celelalte modalităţi ale senzaţiei sînt în primul rînd informative sau gnostice. Alte diferenţe sînt: durerile sînt neplăcute, sau cu alte cuvinte posedă un *afect* considerabil; durerea conduce la acţiuni mai precipitate şi, în sfîrşit, anumite tipuri de durere tind să se iradieze şi să fie foarte puţin localizate.

Deoarece durerea este atît de diferită de alte forme de senzaţie, ea a fost considerată multă vreme, nu ca o senzaţie separată, ci mai curînd ca un răspuns provocat de o excitare intensă a altor categorii de organe terminale

senzoriale. Această teorie a supraexcitării sau teorie intensivă este respinsă prin foarte multe probe, printre care şi faptul că excitarea anumitor zone produce numai durere. Cattel şi Hoagland [9] au dovedit că supraexcitarea organelor tactile sau presoare nu produce o senzaţie de durere. Excitarea intensă a unui organ terminal măreşte frecvenţa de descărcare a lui. Excitarea pielii broaştei cu rafale de aer la o frecvenţă ridicată produce frecvenţe mari de descărcare (300/sec.). Cînd excitanţi de acest fel au fost aplicaţi unei broaşte neanesteziate, aceasta nu a manifestat nici un semn de senzaţie dureroasă.

Măsurarea sensibilităţii dureroase. Pentru scopurile examenelor clinice, durerea este provocată prin înţeparea pielii cu un ac. Bolnavul relatează dacă simte în mod diferit înţepăturile făcute în cele două părţi ale corpului sau este solicitat să facă distincţia între vîrful şi capul unui ac cu gămălie. Pragurile pot fi determinate cantitativ cu ajutorul unui spin lipit de esteziometrul von Frey (a se vedea mai jos).

În astfel de teste, receptorii tactili şi presori sînt excitaţi împreună cu receptorii dureroşi, iar rezultatele nu sînt suficient de cantitative. Hardy şi colab. au introdus un aparat care utilizează energia radiantă (fig. 177).

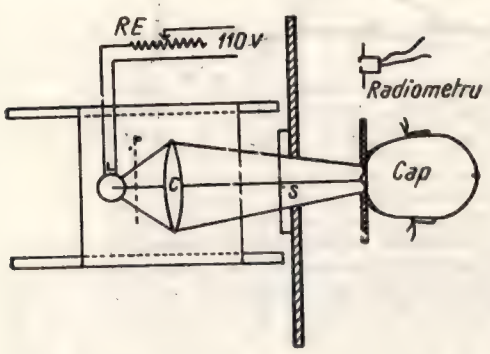


Fig. 177. — Aparatul emiţător de energie radiantă pentru măsurarea sensibilităţii termice şi dureroase. Lumina de la o lampă de 1 000 W (*L*) este concentrată cu ajutorul unei lentile convergente *C* printr-o deschizătură fixă de 3,5 mm², pe fruntea înnegrită cu cerneală de India a subiectului. Intensitatea iradierii este controlată cu ajutorul unui reostat *RE*, iar durata cu obturatorul *P*, care limitează în mod automat expunerea la 3 secunde. Obturatorul *S* este manevrat cu mîna. (Din Hardy şi colab., *J. clin. Invest.*, 1940, *19* : 649).

Prin teste repetate cu intensităţi crescînde de căldură radiantă, se obţine un prag pentru durere. Dacă se iau precauţiile necesare pentru a se asigura stabilizarea temperaturii cutanate sau dacă variaţiile ei sînt corectate, pragurile unui singur individ sînt, în mod remarcabil, invariabile. Ca şi în senzaţia de rece, durerea provocată de căldura radiantă pare a depinde de temperatura cutanată reală şi nu de viteza de modificare. În contrast cu alte canale senzoriale, pragul pentru durere nu depinde de dimensiunea zonei excitate. Se pare că nu se produce o însumare spaţială între fibrele care inervează zona dată sau între ramurile unei singure fibre. Hardy şi colab. [24], utilizînd aparatul lor pentru căldură radiantă, au constatat că au putut discrimina numai 21 de trepte (diferenţe abia perceptibile) între prag şi maxim, iar domeniul energiei a fost cu puţin mai mare de 2:1. Lipsa de fineţe a diferenţei abia perceptibile este o justificare experimentală pentru a vorbi de durere ca de o modalitate de senzaţie nediscriminativă.

Durerea viscerală, durerea profundă şi formele speciale de durere sînt analizate în capitolul al 15-lea.

Tact-presiune. Tactul este una din cele patru modalităţi senzoriale cutanate fundamentale. Nu este sigur dacă tactul formează o modalitate senzorială separată, ca recele sau caldul, sau dacă există subcalităţi deser-

vite de mecanisme nervoase distincte. Este sigur însă că există mai multe tipuri de mecanoreceptori.

Existența a două organe terminale, avînd proprietăți cu totul diferite, este demonstrată în mod concludent prin înregistrările de descărcări senzoriale, făcute de Adrian și Zotterman [1]. O atingere continuă sau o presiune ușoară, aplicate pe pernița unui deget al pisicii produce în nervul plantar medial o succesiune de impulsuri care durează numai 0,2 sec. Apăsarea pe pielea umană a esteziometrului Frey produce doar o senzație de scurtă durată descrisă ca o „lovitură ușoară" sau un tact ușor. Prin urmare se poate considera ca fiind stabilită o submodalitate a tactului ușor sau presiunii ușoare, deservită de un organ terminal adaptabil în mod rapid. Maruhashi și colab. [34] au identificat o astfel de fibră tactilă în pielea pisicii. Ea are un diametru mare, de la 8 pînă la 14 μ, se adaptează în mod complet în 30 pînă la 60 milisec. și deservește una sau două zone asemănătoare cu spoturile.

Un al doilea receptor a fost izolat de Adrian și Zotterman din talpa pisicii. Acest receptor continua să răspundă și după ce primul se adaptase. Descărcarea lui descreștea rapid pînă la o frecvență platou care s-a menținut timp de secunde; frecvența era în relație reciprocă cu intensitatea presiunii. O astfel de presiune superficială trebuie să fie distinsă de „presiunea profundă" care provine dintr-o presiune masivă aplicată asupra mușchilor și tendoanelor. Existența unui receptor cu adaptare lentă, avînd o distribuție punctiformă, a fost confirmată prin procedeul unității izolate.

Cînd un obiect este pus în contact cu pielea, dînd naștere unei senzații de tact sau presiune, excitantul real nu este presiunea *per se*, ci un gradient de presiune care produce deformarea organului terminal. Ilustrația clasică a acestui fapt (Meissner) este obținută prin introducerea degetului într-un vas cu mercur. Senzația de presiune nu este resimțită în porțiunile degetului care se găsesc în mercur, ci numai în acea parte situată la limita dintre aer și mercur.

Distribuția densă, punctiformă, a sensibilității tactile a fost demonstrată de von Frey, care a explorat pielea cu ajutorul unor peri montați pe un mîner de lemn. Astfel de instrumente sînt utilizate și azi în cercetarea clinică și experimentală. Se utilizează peri de lungimi și diametre diferite, care sînt etalonați pentru forța de îndoire cu ajutorul unei balanțe. Părul, prin îndoire, determină presiunea exercitată, indiferent de viteza și forța cu care este aplicat. Din punct de vedere clinic, contactul ușor este studiat în mod convenabil prin testul „vatei" al lui Head, în care pielea este lovită ușor cu cîteva șuvițe detașate de vată fabricată din bumbac absorbant (nu cu vata însăși). Un excitant mai greu este oferit prin contactul dintre suprafața cutanată și o perie mică din păr de cămilă sau cu esteziometrul von Frey.

Mai multe tipuri de terminații sînt considerate ca fiind la originea senzațiilor tactile. În regiunile păroase, „punctele" sensibile la tact se găsesc în mare măsură juxtapuse perilor, mai ales în partea „din bătaia vîntului" a înclinației părului (fig. 178). Mase de terminații nervoase denudate înconjură foliculii păroși. Deoarece perii acționează ca niște pîrghii, orice contact este foarte mult amplificat. Din punct de vedere histologic [43] și fiziologic, se știe că o singură fibră deservește perii de pe o suprafață foarte mare, de 5 cm^2. Alte puncte sensibile reprezintă conglomerate de terminații nervoase libere. În zonele glabre, diferiții corpusculi situați în derm sînt socotiți ca fiind „corpusculi tactili" (fig. 179). Un al treilea tip de organ terminal, corpusculul uriaș Pacini, se găsește în țesu-

turile subcutanate și în structurile mai profunde. O deformare de 0,5 μ, dacă este aplicată timp de 100 milisec., va excita această terminație [18].

În trecut, s-a crezut că un punct tactil semnifică existența dedesubtul lui a unui organ senzorial, din care un singur axon conduce la sistemul nervos central. Totuși, punctul tactil pare a fi un punct cu o sensibilitate extrem de ridicată, care nu provine dintr-un singur organ terminal și o

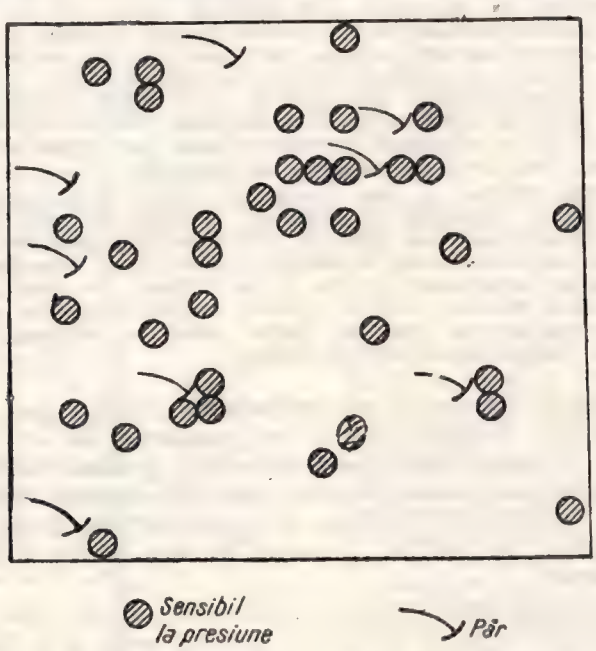


Fig. 178. — Diagramă care arată gradul în care punctele sensibile la presiune sînt situate în raport cu perii (suprafața volară a antebrațului). (Din Geldard, *The human senses*, New York, Wiley, 1953).

singură fiară, ci dintr-o aglomerare de organe terminale inervate de mai multe fibre care, fără îndoială, reprezintă mai multe unități senzoriale (fig. 179). Ca o consecință a acestui lucru, fiecare punct tactil își poate grada activitatea prin recrutarea de organe de simț, precum și printr-o frecvență crescută a descărcării.

Sensibilitatea profundă. Deși se știe din experiență proprie că o persoană care ține ochii închiși cunoaște direcția unei mișcări, active sau pasive, și că este conștientă de poziția mîinilor și picioarelor, totuși, abia în 1826, Charles Bell [3] a descris în mod explicit cel de-al „șaselea simț" — simțul muscular. Bell a spus: „De exemplu, între creier și mușchi există un cerc de nervi; un nerv transmite influența de la creier la mușchi, celălalt dă creierului simțul stării mușchiului". Cu mult mai tîrziu (1894), Sherrington a arătat că ramurile musculare ale nervilor conțin o proporție ridicată (40%) de fibre aferente. Dar principalul organ terminal senzorial al mușchiului nu a fost descris în întregime pînă în 1892, cînd acest lucru

a fost făcut de Ruffini şi de Sherrington. Formele de sensibilitate profundă, exclusiv durerea şi presiunea profundă, sînt cunoscute prin diferite sinonime, toate fiind întrebuinţate în mod obişnuit: simţul muscular sau, mai complet, sensibilitatea musculară, tendinoasă şi articulară; cinestezia (Bastian); proprioreceptia (Sherrington); şi din punctul de vedere al activităţii, simţul poziţiei (Head) şi aprecierea mişcării pasive.

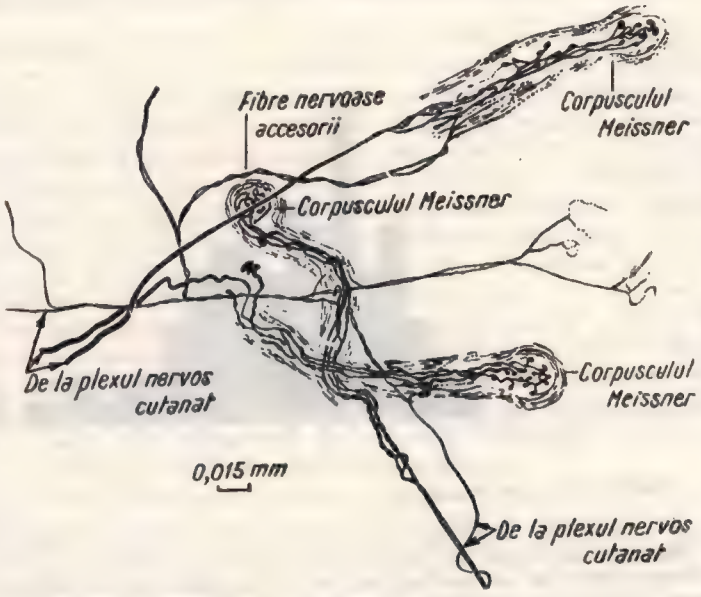


Fig. 179. — Corpusculii Meissner (tact) şi fibrele accesorii amielinice. A se nota că trei organe terminale, fiecare cu fibre nervoase separate, au fost găsite în interiorul unei suprafeţe de aproximativ 0,15 mm². (Din Weddell, *J. Anat. (Lond.)*, 1941, 75: 441).

Anterior s-a arătat că se găsesc patru tipuri de organe de simţ în muşchi, tendoane şi articulaţii: 1) fusul muscular; 2) corpusculul Golgi; 3) organele articulare, corpusculul Pacini etc. şi 4) terminaţii nervoase libere. Se reaminteşte că fusul muscular conţine două tipuri de terminaţii şi că viteza lui de descărcare este supusă controlului reflex şi superior prin intermediul fibrelor gamma eferente. Analiza prezentată în prealabil sugerează că receptorii muşchiului, tendonului şi articulaţiei, consideraţi ca un grup, înregistrează trei aspecte ale stării muşchiului: contracţia activă, întinderea pasivă (lungimea fibrei) şi tensiunea, fie produsă de o întindere pasivă, fie de o contracţie activă. În sfîrşit trebuie să menţionăm că receptorii profunzi, ca de exemplu organele Pacini, pot avea o importanţă mai mare decît receptorii musculari în relevarea mişcării pasive a unui membru (Goldscheider) sau a poziţiei lui în spaţiu.

Browne şi colab. [8] au constatat că aplicarea de procaină asupra capsulei articulare abolește capacitatea de a aprecia mişcarea pasivă în regiunea articulaţiei metatarsofalangiană şi de a aprecia poziţia degetului cel mare al piciorului în spaţiu. Din punct de vedere clinic este semnificativ

faptul că unii subiecţi normali au apreciat numai deplasările foarte mari (10—30 de grade). Diminuarea capacităţii de apreciere a mişcării pasive, fie că se produce natural, fie că este produsă prin aplicarea de procaină asupra capsulei, nu a fost asociată cu nici o deficienţă în aprecierea mişcării active. Prima funcţiune este capsulară, cea din urmă este musculară sau tendinoasă. Capsula articulară conţine organe terminale de tip neadaptabil, la care viteza de descărcare variază în conformitate cu poziţia articulaţiei [6, 14].

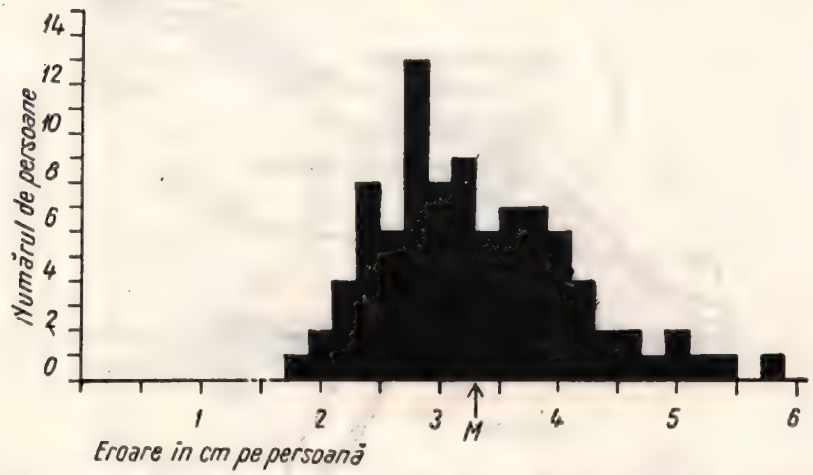


Fig. 180. — Precizia simţului de poziţie la 91 de tineri adulţi normali. Subiecţii au atins cu indexul un punct de referinţă de pe o ţintă situată faţă de ei la distanţa de o lungime de braţ. După închiderea ochilor şi readucerea braţului lîngă corp, subiecţii au încercat din nou să atingă punctul menţionat. Testul a fost repetat pînă ce au fost încercate 48 de puncte diferite. *Abscisa:* eroarea medie pentru 48 de puncte. (Din Cohen, *J. Neurophysiol.*, 1958, *21*: 550).

Examenul clinic al sensibilităţii profunde. Presiunea profundă şi durerea profundă sînt provocate printr-o presiune fermă, masivă, aplicată asupra muşchilor sau tendoanelor. Muşchii şi tendoanele posedă o excepţională sensibilitate dureroasă; despre această sensibilitate se va discuta într-un capitol următor.

„Aprecierea mişcării pasive" a unei singure articulaţii este testată, în mod obişnuit, în cadrul examenului neurologic. Dacă un deget al mîinii sau al piciorului este apucat de partea sa laterală (pentru a reduce la minimum indicaţiile provenind din presiune) şi mişcat în sus sau în jos, un bolnav cu o sensibilitate normală este capabil să arate direcţia unor deplasări unghiulare extrem de mici. Se poate obţine în acest mod, o idee cantitativă aproximativă asupra pragului.

„Simţul poziţiei" este testat în diferite moduri. Un membru este pus într-o poziţie neobişnuită şi subiectul, cu ochii închişi, este solicitat să efectueze cu celălalt membru o mişcare identică. Altă manevră — testul „deget la deget" — consistă în mişcarea în mod pasiv a braţului şi în aşezarea lui în poziţie de repaus cu degetele întinse. Bolnavul este apoi solicitat să atingă indexul întins al mîinii cu indexul celeilalte mîini. Prin introducerea unei bucăţi de carton între cele două degete şi prin marcarea poziţiei lor, se poate obţine o evaluare cantitativă aproximativă a erorii. Recent, o altă metodă pentru evaluarea cantitativă a simţului poziţiei a fost descrisă de Cohen [10] (fig. 180). La animale se testează o funcţie înrudită cu simţul poziţiei, determinîndu-se dacă o poziţie incorectă sau anormală — nu într-atît de extremă încît să fie dure-

roasă — este corectă; acest test este valabil numai cînd capacitatea motorie este normală. Un procedeu asemănător aplicabil animalelor este reacţia „de plasare proprioceptivă" (capitolul al 8-lea).

Aprecierea tensiunii musculare este studiată prin determinarea capacităţii de a discerne o diferenţă în greutatea obiectelor, atunci cînd acestea sînt ridicate. De obicei, se aduc două greutăţi şi subiectul este solicitat să spună care din ele este mai grea. Acesta este un procedeu clasic de laborator care s-a dovedit util în studierea bolnavilor neurologici şi care a fost adaptat la maimuţe şi cimpanzei în cadrul studiului localizării corticale a funcţiilor senzoriale.

Sensibilitatea vibratoare [15]. Aprecierea vibraţiei sau *palestezia* este testată în mod rudimentar prin aşezarea pe piele a bazei unui diapazon în vibraţie. În mod normal, subiectul are o senzaţie de vibraţie, dar după anumite leziuni neurologice e resimţită numai o senzaţie de contact continuu. Dispozitivele vibratoare acţionate prin electricitate oferă praguri exprimate în amplitudini abia perceptibile de vibraţie [31]. Sensibilitatea vibratoare este deseori considerată, în mod eronat, mai curînd o modalitate senzorială separată decît un mod special de excitare a organelor senzoriale pentru presiune şi, posibil, pentru proprioreceptie. Deoarece aplicarea diapazonului deasupra osului intensifică excitantul într-un mod pur mecanic, senzaţia vibratoare a fost greşit numită „senzaţie osoasă". Organele de simţ nu se găsesc în periost. Sensibilitatea vibratoare are o distribuţie punctată, cu spoturi sensibile la vibraţie, care corespund cu spoturile sensibile la presiune [15]. Experienţele lui Weitz [47] sugerează de asemenea că sensibilitatea vibratoare a pielii este deservită de organele senzoriale pentru presiune, dar organele de simţ profunde pot fi şi ele implicate.

Sensibilitatea vibratoare nu este, în mod cert, un simţ separat sau sensibilitate osoasă şi nici nu pare a fi asociată în mod exclusiv cu fibrele care deservesc presiunea superficială sau profundă. Sensibilitatea vibratoare este o percepţie a unui tip *temporal* de presiune, oarecum asemănător cu fenomenul de licărire al simţului văzului (capitolul al 19-lea). Această interpretare este sprijinită de comportarea sensibilităţii vibratoare în diferite condiţii neurologice clinice [13].

Impulsurile care stau la baza sensibilităţii vibratoare trebuie să fie conduse în coloanele posterioare, deoarece o apreciere vibratoare deficientă caracterizează unele leziuni ale măduvei spinării. Cordotomia nu are ca rezultat o diminuare a acestei capacităţi de apreciere. Dacă lezarea măduvei spinării este suficientă pentru a afecta simţul poziţiei, aprecierea vibratoare este întotdeauna şi ea afectată. În contrast cu aceasta, leziunile cortexului cerebral afectează rareori sensibilitatea vibratoare, afară de cazul cînd ele pătrund adînc; în astfel de cazuri, leziunile talamusului pot fi responsabile (fig. 181). Cu toate că nu poate fi explicată în mod simplu, această deosebire de vulnerabilitate a sensibilităţii vibratoare la nivelurile spinale şi cerebrale face ca sensibilitatea vibratoare să fie foarte utilă în diagnosticul clinic. Laidlaw şi Hamilton [31] au publicat norme pentru diferite regiuni ale corpului.

Localizarea sau topognozia [4]. Fiecare senzaţie somatică are în afară de calitatea şi intensitatea ei o localizare pe suprafaţa corpului. Precizia localizării a fost cercetată pe larg atît la indivizii normali, cît şi la bolnavii cu tulburări neurologice. Weber (1852) a atins pielea cu un indicator introdus în praf de cărbune pentru a marca punctul excitat; subiectul, care ţinea tot timpul ochii închişi, a încercat să atingă acelaşi punct cu un alt indicator. Diferenţa măsurată între cele două semne a dat eroarea de localizare şi s-a constatat că ea era în mare măsură variabilă pentru diferitele regiuni ale suprafeţei corpului.

În mod obişnuit, se testează numai localizarea presiunii uşoare şi se uită uneori că toate senzaţiile pot fi localizate, deşi cu grade de precizie cu totul diferite. Localizarea poate fi grav diminuată prin lezarea căilor centrale; în acest caz se păstrează numai simpla conştiinţă a excitării. Din această cauză, testarea topognoziei formează o parte din examenul neurologic (fig. 181).

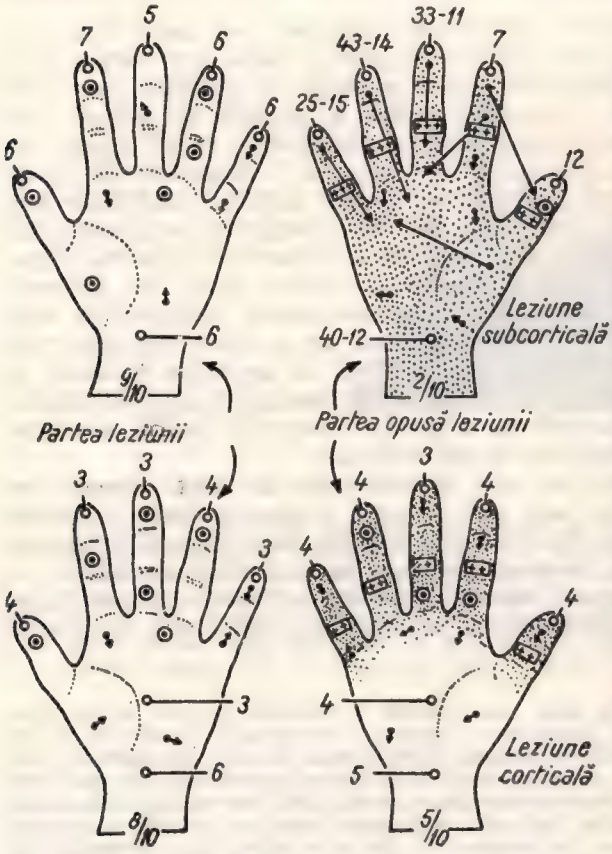


Fig. 181. — Exemplu de planşă Fox utilizată pentru înregistrarea examenului senzorial la bolnavii neurologici cu leziuni subcorticale (sus) şi corticale (jos). Gradul de pierdere a simţului poziţiei în articulaţia falangiană este indicat prin +, ++ şi +++; localizarea precisă a punctului atins este indicată prin cerc şi punct; deplasarea unei localizări eronate este indicată prin săgeată. Zonele de hipoestezie sînt indicate prin punctaţii. Fracţia din dreptul articulaţiei mîinii este o măsură a stereognoziei şi arată numărul de obiecte identificate în mod just din serii de cîte 10 obiecte care prezintă dificultăţi din ce în ce mai mari. Numerele unite printr-o linie avînd la capăt un cerc gros dau pragul vibraţiei, la punctul indicat, în unităţi arbitrare; un număr mare indică o amplitudine mare a vibraţiei. (După Fox şi Klemperer, *Arch. Neurol. Psychiat. (Chicago)*, 1942, *48*: 622).

Proiecţia senzaţiei. Aceasta este un fenomen corelat cu localizarea *. Ultimul fenomen al procesului senzorial are loc în creier, dar în nici un caz noi nu sîntem conştienţi de aceasta. Din contra, senzaţiile noastre sînt proiectate fie în lumea externă, fie într-un organ periferic al corpului, adică în locul în care experienţa ne-a învăţat că apare excitantul care acţionează. Sunetul pare a veni de la clopot, lumina de la lampă etc. Durerea, simţul muscular, senzaţiile labirintice, foamea, setea, senzaţiile sexuale etc. sînt

* Deosebirea dintre proiecţie şi localizare constă în aceea că prima se referă mai mult la învelişul sau stratul extern sau intern, din care o senzaţie pare a lua naştere, iar localizarea se referă mai mult la locul din aceste straturi în care este localizată senzaţia (vezi capitolul al 14-lea).

proiectate în interiorul corpului. Senzaţiile termice pot fi proiectate fie în exterior, fie în interior, după circumstanţe.

Un aspect al senzaţiei, important pentru neurologia clinică şi care merită să fie numit *legea proiecţiei*, constă în aceea că excitarea căilor senzoriale într-un punct oarecare, situat central faţă de organul de simţ, face să apară o senzaţie care este proiectată către periferie şi nu către punctul de excitare.

Numeroase exemple ale acestei legi pot fi citate. Un amputat poate avea senzaţii proiectate atît de modificate, încît ajunge să simtă că membrul amputat este încă prezent şi execută mişcări, adesea dureroase — fenomenul „membrului fantomă". Iritarea unei rădăcini spinale posterioare, printr-o ruptură de disc intervertebral la nivelul celui de-al V-lea segment lombar, dă naştere adesea unei senzaţii de durere în regiunea fesieră şi de-a lungul părţii posterioare a coapsei, care constituie regiunea inervată de rădăcina lezată. Excitarea cortexului cerebral la bolnavii umani conştienţi, în timpul operaţiei intracraniene, dă naştere unor senzaţii care par a veni nu din regiunea capului, ci din pielea unei părţi oarecare a corpului. În toate aceste cazuri, cortexul cerebral interpretează impulsurile nervoase, ca şi cum ar veni de la un organ de simţ. Pentru implicaţii ulterioare ale fenomenului proiecţiei, vezi capitolul al 15-lea.

Discriminarea a două puncte. Dacă se aplică simultan pe piele vîrfurile tocite ale unui compas, cu o distanţă suficientă între ele, acestea sînt percepute ca două puncte de contact separate. Dacă în aplicările succesive vîrfurile sînt apropiate unul de altul în mod progresiv, ele produc în cele din urmă senzaţia unui singur punct aplicat pe piele. Distanţa cea mai mică între două puncte, astfel ca acestea să fie percepute ca două contacte separate, constituie *pragul a două puncte.* Un prag a două puncte poate fi determinat pentru toate formele de senzaţie, dar în scopuri clinice nu se testează decît pragurile pentru presiunea uşoară şi, ocazional, pentru durere (înţepătură). Pragul a două puncte este o distanţă mai mică pentru atingeri decît pentru excitaţii calde sau reci. Dar capacitatea pielii de a descompune două puncte este numai 1/3000 din cea a ochiului. Diferenţele regionale sînt pronunţate (fig. 182) şi în linii mari prezintă un paralelism faţă de precizia localizării. Totuşi ele nu prezintă acest paralelism faţă de variaţiile regionale ale pragului intensităţii. În examenul neurologic trebuie testate zone corespondente din ambele părţi ale corpului.

Baza nervoasă a localizării şi a discriminării a două puncte. Weber a presupus că pragul discriminării a două puncte pentru o regiune dată este determinat de dimensiunea ariei cutanate pe care sînt răspîndite terminaţiile unei singure fibre nervoase (aşa-numitele cercuri senzoriale Weber). Atît timp cît o unitate senzorială neexcitată rămînea între cele două unităţi pe care se sprijinea compasul, punctele erau apreciate, în conformitate cu teoria lui Weber, ca fiind în număr de două. Dimensiunea distribuţiei unităţii senzoriale este într-o oarecare măsură corelată cu dimensiunea pragului de discriminare a două puncte. De exemplu Weddell [42] a găsit că zona situată pe partea dorsală a mîinii omului, inervată de terminaţiile unei singure fibre senzoriale, are un diametru de aproximativ 7,5 mm, în timp ce pe policele maimuţei, această zonă are un diametru de 1,5 mm. Aceste valori corespund destul de bine cu pragurile de discriminare a două puncte din aceeaşi regiune — la om. Dar concepţia lui Weber asupra a doi receptori excitaţi şi a unui receptor neexcitat intercalat, fiecare avînd o cale proprie

pînă la cortextul cerebral, este considerată în prezent ca fiind o mare supra-simplificare. Ramificaţiile din piele a unei singure fibre din rădăcina posterioară nu ocupă zone distincte, ci se suprapun parţial. Concepţia lui Weber presupune de asemenea că cei trei neuroni care constituie calea senzorială de la receptori la cortexul senzorial formează un lanţ simplu, fără conexiuni transversale cu alte lanţuri la niveluri sinaptice. Se ştie că astfel de conexiuni se produc chiar în sistemele organizate în gradul cel mai înalt,

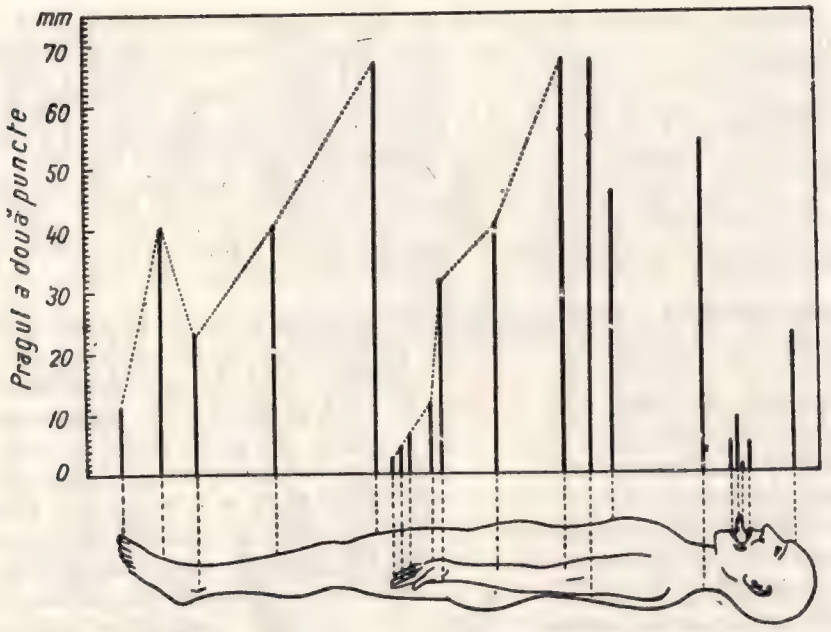


Fig. 182. — Variaţia regională a pragului sensibilităţii tactile a două puncte. Lungimea liniilor verticale este aproximativ egală cu mărimea pragului a două puncte. (Datele din Weber, citate de Sherrington în Schäfer, *Text-book of Physiology*, Edinburgh, Young J. Pentland, 1900).

ca de exemplu căile vizuale. Fig. 183 arată cum două puncte strîns alăturate pot fi percepute ca fiind două, în ciuda factorilor multipli care contribuie la îmbinarea curenţilor de impulsuri ce iau naştere din cele două puncte excitate.

Dimensiune, formă, dermolexia etc. Capacitatea sistemelor senzoriale cutanat şi proprioceptiv de a aprecia aspectul spaţial al obiectelor poate fi demonstrată printr-o varietate de manevre simple. Obiecte de dimensiuni gradate, de exemplu monede, puse în mod succesiv în mîna subiectului, sînt discriminate. Direcţia şi lungimea unei linii desenate pe piele sînt recunoscute. Tactul şi presiunea sînt în cea mai mare parte responsabile pentru astfel de discriminări. Tipurile geometrice de căldură, produse fără contact (prin iradiere), nu pot fi, în mod virtual, recunoscute. Poate că cel mai convenabil test pentru aspectul spaţial al sensibilităţii cutanate este testul „dermolexiei" introdus de Foerster. în timp ce bolnavul ţine ochii închişi, cifrele dintre 0 şi 9 sînt scrise pe suprafaţa palmară a mîinii

sale sau pe alte suprafeţe netede ale corpului său, cu un obiect avînd vîrful tocit, printr-o mişcare lentă şi uniformă. Deşi după primele cîteva încercări greşelile se fac rar de către o persoană normală, anumiţi bolnavi neurologici reuşesc să efectueze testul cu puţin mai bine decît dacă ar indica cifrele la întîmplare. Modul de înregistrare a observaţiei este următorul:

Cifre scrise:	1	2	7	4	8	6	9	5	3	0
Cifre indicate:	1	2	6	3—2	6	6	1	7	7	0

Dermolexia, mîna stîngă. J. P., un tînăr alb în vîrstă de 18 ani. Testele au fost aplicate consecutiv unei craniotomii occipitale drepte care a relevat un anevrism al arterei cerebrale posterioare, cu un chist hemoragic în

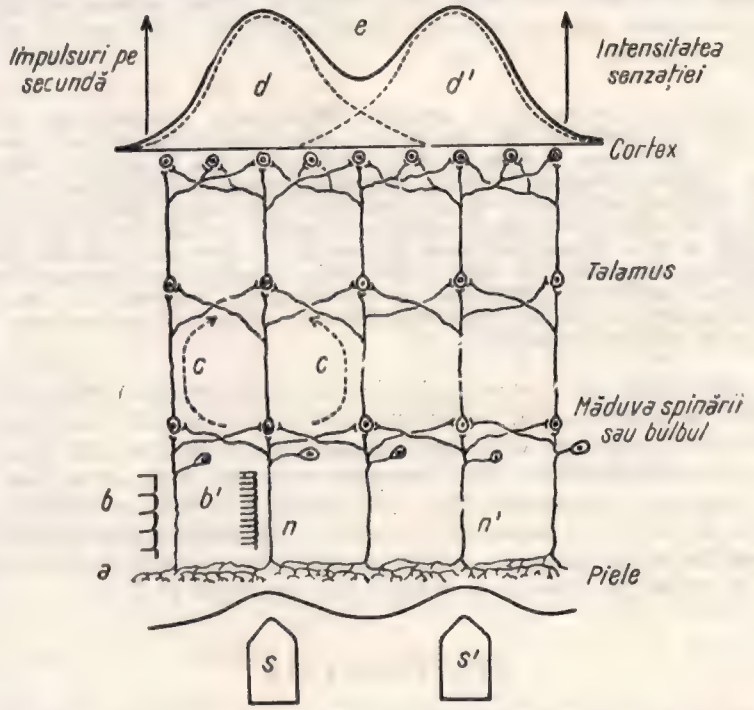


Fig. 183. — Diagramă schematică ilustrînd unii factori nervoşi implicaţi în localizarea şi discriminarea a două puncte; s şi s' sînt vîrfurile esteziometrului sau compasului utilizat pentru determinarea pragului discriminării a două puncte: *a* este plexul terminaţiilor pentru durere, care se întreţes; *b* şi *b'* indică frecvenţa de descărcare a neuronului senzorial excitat la periferia terminaţiilor şi respectiv a unui al doilea neuron excitat în zona centrală a distribuţiei sale periferice. Săgeţile *c* ilustrează că tendinţa excitaţiei de a se propaga în primul strat sinaptic are ca rezultat o intensificare prin facilitarea neuronului din următorul strat sinaptic; *d* şi *d'* reprezintă în mod grafic frecvenţa impulsurilor corticopete care ajung la fiecare celulă corticală (şi de aci activitatea lor), cînd acest lucru se datoreşte lui *s* şi *s'*; *e* reprezintă modelul activităţii sumate; *d* şi *d'* sînt numite *cîmpuri de excitaţie modală**. În diagramă s-a încercat să se combine punctele de vedere ale lui Weber, Bernstein, Lorente de Nó, Tower, şi Marshall şi Talbot.

* Într-o curbă de frecvenţă în care clasele sînt dispuse în ordine crescătoare de-a lungul absciselei, iar numărul care intră în fiecare clasă este reprezentat grafic, modul este acea clasă care conţine numărul cel mai mare de frecvenţe sau membri.

porțiunea anterioară a lobului occipital. Rezecția a inclus porțiunea medie a lobului parietal posterior.

Stereognozia. Aprecierea formei obiectelor tridimensionale prin palpare, fără ajutorul văzului, este numită *stereognozie* sau cunoașterea corpurilor (geometrice). O cheie, o monedă sau un creion pot servi ca obiecte de test — „recunoașterea obiectelor obișnuite". Pentru o testare exactă sînt necesare o serie de obiecte standardizate sau forme geometrice prezentînd dificultăți gradate, ca acelea utilizate de Fox [13], deoarece acest mod de testare permite o apreciere cantitativă a capacității de recunoaștere. Stereognozia nu este un „simț", în ciuda întrebuințării clinice obișnuite. Ea este o percepție complexă sau un concept bazat pe sinteza mai multor modalități de senzație somatică.

Tactul și cinestezia oferă probabil majoritatea informațiilor, dar toate simțurile pot fi implicate. De exemplu, rotunjimea unui cilindru este recunoscută prin presiunea uniformă exercitată pe pulpa degetului, atunci cînd este rulat, simțul cinestezic oferind informații asupra diametrului și greutății obiectului. Se apreciază îndată că obiectul este rulat într-o direcție sau într-alta. Cînd degetul alunecă de-a lungul suprafeței netede, se descoperă un capăt care se dovedește a fi o suprafață plană și netedă, a cărei margine circulară confirmă impresia originală. Iar cînd o impresie identică este obținută și pentru capătul opus, datele sînt sintetizate în concluzia că obiectul este un cilindru. Date suplimentare cu privire la temperatură și netezime completează cunoașterea lui ca un cilindru metalic.

Nu este dificil de înțeles modul în care stereognozia devine deficientă, atunci cînd fie simțul tactil, fie simțul cinestetic este slăbit, deși unul poate înlocui în mod parțial pe celălalt. Această situație este numită într-un mod mai adecvat stereoamnezie [5]. Dar în anumite cazuri, după leziuni ale lobului parietal posterior, stereognozia pare a fi afectată în mod considerabil, ajungîndu-se la un deficit în senzațiile de bază — așa-numita astereognozie pură. La un anumit punct greu de definit, tulburările nivelurilor superioare ale senzației se unesc în agnozie și afazie (vezi capitolul al 21-lea).

BIBLIOGRAFIE

1. ADRIAN E. D. — *The basis of sensation*, London, Christophers, 1928.
2. BAZETT H. C. — p. 489 în *Temperature: its measurement and control in science and industry*, New York, Reinhold, 1941.
3. BELL C. — *Phil. Trans.*, 1826, pt. 2, p. 163.
4. BORING E. G. — *Sensation and perception in the history of experimental psychology*, New York, D. Appleton-Century Co., 1942.
5. BOSHES B. și PADBERG F. — *Neurology*, 1953, *3* : 90.
6. BOYD I. A. și ROBERTS T. D. M. — *J. Physiol.*, 1953, *122* : 38.
7. BRONK D. W. — *Res. Publ. Ass. nerv. ment. Dis.*, 1935, *15* : 60.
8. BROWNE K., LEE L. și RING P. A. — *J. Physiol.*, 1954, *126* : 448.
9. CATTELL McK. și HOAGLAND H. — *J. Physiol.*, 1931, *72* : 392.
10. COHEN L. A. — *J. Neurophysiol.*, 1958, *21* : 550.
11. DALLENBACH K. M. — *Amer J. Psychol.*, 1927, *38* : 402.
12. DODT E. și ZOTTERMAN Y. — *Acta physiol. scand.*, 1952, *26* : 345.
13. FOX J. C. Jr. și KLEMPERER W. W. — *Arch. Neurol. Psychiat. (Chicago)*, *48* : 622.
14. GARDNER E. — *Amer. J. Physiol.*, 1948, *152* : 436.
15. GELDARD F. A. — *J. gen. Psychol.*, 1940, *22* : 243.
16. GELDARD F. A. — *The human senses*, New York, J. Wiley & Sons. 1953.

17. GRAY J. A. B. — Capitolul al 4-lea în *Handbook of physiology Section 1: Neurophysiology, vol. 1,* J. Field ed. Baltimore, Williams & Wilkins, 1959.
18. GRAY J. A. B. şi MALCOLM J. L. — *Proc. roy. Soc.,* 1950, *B137* : 96.
19. GRAY J. A. B. şi MATTHEWS P. B. C. — *J. Neurophysiol.,* 1951, *14* : 454.
20. HAGEN E., KNOCHE H., SINCLAIR D. C., WEDDELL G. — *Proc. roy. Soc.,* 1953, *B141* : 279.
21. HARDY J. D., GOODELL H. şi WOLFF H. G. — *Science,* 1951, *114* : 149.
22. HARDY J. D. şi OPPEL T. W. — *J. clin. Invest.,* 1937, *16* : 533.
23. HARDY J. D., WOLFF H. G. şi GOODELL H. — *J. clin. Invest.,* 1940. *19* : 649.
24. HARDY J. D., WOLFF H. G. şi GOODELL H. — *J. clin. Invest.,* 1947, *26* : 1152.
25. HARTLINE H. K. şi GRAHAM C. H. — *J. cell. comp. Physiol.,* 1932, *1* : 277.
26. HENSEL H. — *Ergebn. Physiol.,* 1952, *47* : 166.
27. HODKIN A. L. — *J. Physiol.,* 1948, *107* : 165.
28. JENKINS W. L. — *J. exp. Psychol.,* 1939, *25* : 373.
29. KATZ B. — *J. Physiol.,* 1950, *111* : 248.
30. KATZ B. — *J. Physiol.,* 1950, *111* : 261.
31. LAIDLAW R. W. şi HAMILTON M. A. — *Bull. neurol. Inst. N.Y.,* 1937, *6* : 145. 268, 494.
32. LELE P. P. şi WEDDELL G. — *Brain,* 1956, *79* : 119.
33. LELE P. P., WEDDELL G. şi WILLIAMS C. M. — *J. Physiol.,* 1954, *126* : 206.
34. MARUHASHI J., MIZUGUCHI K. şi TASAKI I. — *J. Physiol.,* 1952, *117* : 129.
35. MATTHEWS B. H. C. — *J. Physiol.,* 1931, *71* : 64 ; *72* : 153 ; *idem,* 1933, *78* : 1.
36. MÜLLER J. — *Handbuch der Physiologie des Menschen für Vorlesungen,* Coblenz, J. Holscher, 1834—40, 2 vol. Traduceri parţiale, în : Rand, B. *The classical psychologists,* Boston, Houghton Mifflin, 1912.
37. NAFE J. P. şi WAGONER K. S. — *J. gen. Psychol.,* 1941, *25* : 323.
38. SHERRINGTON C. S. — *The integrative action of the nervous system,* New Haven, Yale University Press, 1906.
39. SINCLAIR D. C., WEDDELL G., şi ZANDER E. — *J. Anat. (Lond.),* 1952, *86* : 402.
40. TOWER S. S. — *J. Neurophysiol.,* 1940, *3* : 486.
41. TOWER S. S. — *Res. Publ. Ass. nerv. ment. Dis.,* 1943, *23* : 16.
42. WEDDELL G. — *J. Anat. (Lond.),* 1941, *75* : 346.
43. WEDDELL G. — *J. Anat. (Lond.),* 1941, *75* : 441.
44. WEDDELL G. — *Brit. Med. Bull., 3* : 167.
45. WEDDEL G., PALLIE W. şi PALMER E. — *Quart. J. micr. Sci.,* 1954, *95* : 483.
46. WEDDEL G., PALMER E. şi PALLIE W. — *Biol. Rev.,* 1955, *30* : 159.
47. WEITZ J. — *J. exp. Psychol.,* 1939, *25* : 48.
48. WOOLLARD H. H., WEDDELL G. şi HARPMAN J. A. — *J. Anat. (Lond.),* 1940, *74* : 413.
49. ZANDER E. şi WEDDELL G. — *J. Anat. (Lond.),* 1951, *85* : 68.
50. ZOTTERMAN Y. — *Skand. Arch. Physiol.,* 1936, *75* : 105.
51. ZOTTERMAN Y. — Capitolul al 18-lea în *Handbook of physiology Section 1. Neurophysiology,* vol. 1, J. Field ed. Baltimore, Williams & Wilkins, 1959.

Capitolul al 14-lea

Baza nervoasă a senzaţiei somatice

Theodore C. Ruch

Nervul periferic şi rădăcinile spinale

Sensibilitatea epicritică şi protopatică
Dermatoamele
Conducerea impulsurilor nervoase senzoriale
Răspunsul dublu la durere
Corelaţii clinice
Tabesul dorsal şi neuropatia periferică
Hiperpatia
Fibra tactilă C

Căile senzoriale ale măduvei spinării

Calea spinotalamică
Detalii anatomice funcţionale — origine şi decusaţie
Siringomielia
Laminarea
Corelaţii clinice; cordotomia
Coloanele albe posterioare
Corelaţii clinice; funcţiile senzoriale

Sistemele senzoriale ale trunchiului cerebral

Nervul trigemen
Neuronii de ordinul al doilea
Corelaţii clinice; nevralgia de trigemen
Sistemul reticular ascendent

Talamusul şi scoarţa cerebrală

Talamusul
Nucleii cu conexiuni subcorticale
Nucleii de releu cortical
Nucleii de asociaţie
Organizarea topografică
Natura homolaterală a proiecţiilor
Extinderea şi densitatea proiecţiilor corticale
Localizarea corticală a funcţiilor senzoriale
Stimularea electrică
Activitatea electrică a cortexului senzorial
Aria somatică II
Experienţe cu ablaţie
Studii clinice; funcţia corticală la om
Rolul talamusului în senzaţie şi afectivitate
Sindromul talamic

În capitolul al 13-lea au fost descrişi stimulii, organele senzoriale şi plexurile nervoase periferice pentru senzaţia somatică; capitolul de faţă este consacrat căilor senzoriale în secvenţa lor funcţională, începînd cu trunchiul nervos periferic şi terminînd cu integrarea talamică şi corticală.

Diagnosticul bolilor nervoase depinde în parte de răspunsurile la două întrebări: care funcţii senzoriale sînt pierdute? şi tot atît de important — care funcţii senzoriale sînt păstrate? Urmarea unei boli nervoase o constituie o *disociere a senzaţiei*, iar leziunile patologice la fiecare nivel al sistemului nervos dau loc la disociaţii caracteristice. Din cunoaşterea acestora se deduc nivelul şi localizarea unei leziuni. Felul disocierii trebuie de asemenea luat în consideraţie. Există patru tipuri: 1) *disocierile topografice*, în care unele regiuni prezintă o sensibilitate modificată, iar altele rămîn normale; 2) *disocierile de modalitate*, în care unul sau mai multe feluri de senzaţii sînt pierdute sau tulburate, în timp ce altele sînt păstrate; 3) *o disociere a calităţii afective*, în care afectivitatea este exagerată şi 4) *disocierile nivelurilor senzaţiilor*, în care funcţiile senzoriale cele mai complexe, de exemplu percepţia, sînt pierdute, dar în care cele mai simple sînt menţinute.

Nervul periferic şi rădăcinile spinale

Un „cîmp nervos periferic" este aria cutanată inervată de un nerv cutanat. Schemele care arată distribuţia principalilor nervi cutanaţi sînt de obicei utilizate în clinică pentru înregistrarea distribuţiei tulburărilor senzoriale. Deşi în scheme nu este arătat acest lucru, există o suprapunere a cîmpurilor nervoase periferice. Fiecare cîmp nervos principal are o zonă centrală cutanată, *zona autonomă* [63], care este inervată numai de nervul de origine şi care de aceea este complet lipsită de sensibilitate în cazul secţionării nervului. Între această zonă şi suprafaţa cutanată inervată complet există *zona intermediară* de suprapunere, în care senzaţia este prezentă datorită intervenţiei ramurilor nervilor învecinaţi. Senzaţia declanşată prin excitare în această zonă de suprapunere prezintă trei aspecte anormale: 1) disociere senzorială caracterizată prin aceea că numai durerea şi posibil şi presiunea pot fi evaluate; 2) hipoestezie, răspunsurile la stimulii uşori de presiune prezentînd o tranziţie gradată de la lipsă de sensibilitate la pragul normal şi 3) hiperpatie, senzaţia de durere fiind anormal de neplăcută.

Redobîndirea sensibilităţii se produce printr-o diminuare circumferenţială remarcabilă a zonei lipsite de sensibilitate, adică zona intermediară se extinde progresiv în zona lipsită de sensibilitate. Faza precoce a acestei diminuări are loc în decursul primelor zile după secţionarea nervului, cu mult înainte ca fibrele care se regenerează să poată atinge pielea. Pollock [45] consideră că această diminuare se datoreşte unei invazii de fibre din cîmpurile nervoase periferice adiacente, deoarece redobîndirea sensibilităţii se produce şi după o a doua secţionare a nervului în curs de regenerare. Weddell şi colab. [63] au demonstrat prin coloraţie intravitală că fibrele amielinice pătrund din zona intermediară în cea autonomă.

La scurt timp după secţionarea nervului, durerea (şi într-o oarecare măsură sensibilitatea tactilă) provocată din zona intermediară este calitativ modificată. Deşi pentru provocarea senzaţiilor dureroase (hipoalgezie) este necesar un stimul mai puternic, o dată ce pragul este depăşit, durerea devine deosebit de puternică şi neplăcută (hiperpatie). Această fază dispare, dar aproximativ în momentul cînd sensibilitatea asigurată de nervul rege-

nerat revine în zona anesteziată care îşi pierduse sensibilitatea, tendinţa la răspunsuri dureroase anormale reapare.

Sensibilitatea epicritică şi protopatică[8, 24, 58, 62]. Senzaţiile anormale observate în zona intermediară, în zona autonomă în timpul regenerării nervoase şi în regiunile cu sensibilitate specială, de exemplu la nivelul penisului, au. fost denumite de Head *sensibilitate protopatică;* el a arătat că această sensibilitate este asigurată de o categorie specială de fibre, care au cîmpuri nervoase periferice mari şi o capacitate de regenerare rapidă. El a delimitat de asemenea o a doua categorie de fibre pentru fiecare modalitate de realizare a unor discriminări fine spaţiale şi de intensitate. El a dat acestei sensibilităţi denumirea de *sensibilitate epicritică,* de exemplu pragul dintre două puncte. Sistemul epicritic, mai dezvoltat, a fost considerat ca avînd o acţiune inhibitoare asupra sistemului protopatic, mai vechi din punct de vedere filogenetic, cu excepţia cazului cînd primul este absent, ca după secţionarea nervului.

Actualmente numai puţini autori mai acceptă teoria lui Head. Unele din observaţiile lui sînt eronate, iar altele au diferite explicaţii, ca de exemplu subţierea fibrelor în zona intermediară. Totuşi, termenii sînt şi astăzi utilizaţi de neurologii clinicieni. Poate că, într-un sens foarte larg, durerea trebuie considerată ca protopatică, iar alte modalităţi ca epicritice. Unele din motivele care stau la baza acestei afirmaţii au fost menţionate în capitolul precedent; altele vor fi expuse în cadrul discutării hiperpatiei.

Dermatoamele [18, 29, 30, 32, 52]. Suprafaţa cutanată inervată de fibrele aferente ale unei singure rădăcini posterioare este un *dermatom.* Deoarece dermatoamele sînt importante în neurologia clinică, ele au fost reprezentate în numeroase scheme. Astfel de scheme, utilizate la înregistrarea rezultatelor unui examen senzorial, prezintă dermatoamele ca nişte cîmpuri contigue. În realitate, dermatoamele rădăcinilor adiacente se suprapun în mare măsură, astfel încît întotdeauna două, iar uneori chiar trei rădăcini inervează un singur punct de pe piele. De aceea dermatoamele sînt considerabil mai mari decît cele reprezentate în majoritatea schemelor clinice. Întinderea unui dermatom este întrucîtva mai mică pentru durere decît pentru temperatură şi mai mică pentru temperatură decît pentru tact, fapt care constituie exact inversul disocierii în zona din jurul unei leziuni nervoase periferice. Dermatoamele sau *cîmpurile rădăcinii senzoriale* nu trebuie confundate cu cîmpurile nervoase periferice. Cele două categorii de cîmpuri sînt diferite ca formă şi deseori fibrele unui dermatom sînt conduse la măduva spinării în doi nervi periferici.

Dermatoamele nu pot fi demarcate prin secţionarea unei singure rădăcini posterioare şi prin reprezentarea zonei lipsite de sensibilitate care rezultă, deoarece, datorită suprapunerii, nu vom găsi o astfel de zonă. Metoda clasică de reprezentare a dermatoamelor este aceea a *sensibilităţii restante.* Sherrington a secţionat trei rădăcini deasupra şi trei dedesubtul rădăcinii intacte care se studiază, ceea ce a dus la formarea unei „insule" de sensibilitate într-un „ocean" de lipsă de sensibilitate. Reprezentarea hiperesteziei produsă în suprafaţa cutanată prin injectarea unei soluţii clorurate 5% în ligamentele interspinoase [32] constituie o altă metodă de reprezentare a dermatoamelor. În sfîrşit, reprezentarea zonelor de hipoestezie produse prin comprimarea rădăcinilor posterioare a dus la rezultate diferite de cele obţinute prin procedura clasică [29, 30].

După Sherrington [52], dermatoamele sînt rămăşiţele deformate a ceea ce a fost la origine o dispoziţie metamerică, care a supravieţuit în mod clar numai la trunchi. Acolo dermatoamele sînt alcătuite dintr-o serie de 12

benzi înguste care se suprapun, mergînd de la coloana vertebrală la linia medioventrală. Benzile sînt înclinate în jos, cînd trec în jurul corpului spre suprafaţa ventrală, deoarece, ca un rezultat al posturii ortostatice, planul frontal la om s-a dezvoltat, în timp ce planul dorsal a regresat. În membre, reprezentarea segmentară este mai puţin evidentă, deoarece un număr de metamere s-au reunit pentru a forma aceste membre. Complexitatea aparentă a dermatoamelor este clarificată, dacă omul este plasat în postura

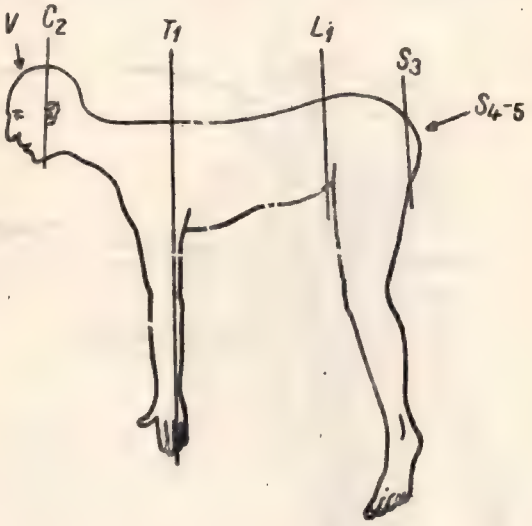


Fig. 184. — Limitele dintre dermatoame la omul în poziţie cvadrupedă. Primul dermatom spinal este reprezentat în C_2, deoarece primul segment cervical nu are rădăcină posterioară. (După Monrad-Krohn, *The clinical examination of nervous system*, ed. a 3-a, London, H. K. Lewis, 1926).

din fig. 184, care arată faptul important din punct de vedere neurologic că nu piciorul, ci regiunea perianală — odată prevăzută cu coadă — este partea cea mai caudală a corpului şi deci este inervată de rădăcinile posterioare cele mai de jos.

Conform observaţiei lui Sherrington, dermatoamele braţelor, privite lateral, apar ca nişte „raze" care-şi au originea la nivelul liniei mediodorsale, aşa cum arată fig. 185, şi se termină la nivelul liniei medioventrale. Astfel dermatoamele, aşa cum sugerează numele lor, nu sînt benzi, ci bucăţi sau „felii". La braţ, un dermatom constă din suprafaţa unui plan care străbate braţul la acelaşi nivel — dar deviat faţă de el — cu planul format de linia mediodorsală şi cea medioventrală a membrului unde dermatomul îşi are originea. De exemplu, acelaşi dermatom include faţa dorsală şi faţa anterioară a mediusului. Dermatoamele situate anterior faţă de planul mediodorsal şi medioventral sînt *preaxiale*, iar cele situate posterior faţă de aceste planuri sînt *postaxiale*.

Keegan şi Garnett [29] prezintă un alt tip de schemă pentru reprezentarea dermatoamelor, bazată pe distribuţia hipoesteziei dermice produsă prin substanţa nucleului pulpos eliminată dintr-un disc intervertebral herniat şi care comprimă rădăcinile posterioare individuale. În această schemă (fig. 187 şi 188), dermatomul se extinde ca o bandă de la coloana vertebrală, de-a lungul membrelor toracice sau pelviene pînă la vîrful acestora şi acest aspect se repetă în serie ca şi pe trunchi. Este surprinzător că părerile sînt divergente asupra unei probleme atît de fundamentale ca aceea a formei dermatoamelor.

Tipul dermatoamelor este semnificativ sub diferite raporturi, atît în medicina clinică, cît şi în fiziologie: 1) pentru diferenţierea leziunii nervoase periferice de leziunea radiculară; 2) pentru determinarea nivelului unei leziuni a măduvei spinării; 3) pentru determinarea nivelurilor la care să se efectueze

secţiuni ale rădăcinilor sau cordotomii în vederea ameliorării durerii; 4) pentru tratarea herpesului zoster, care este deseori distribuit pe suprafaţa cutanată în funcţie de dermatoame; 5) pentru stabilirea originii durerii viscerale, care este deseori reflectată într-un dermatom şi 6) pentru studierea laminării căilor spinale şi a proiecţiei suprafeţei corpului în scoarţa cerebrală (vezi mai jos).

Conducerea impulsurilor nervoase senzoriale [22], [32], [69]. Disocierea în timp a impulsurilor senzoriale se produce în mod normal în virtutea ritmurilor de conducere diferite din fibrele care alcătuiesc nervii spinali. În ce mă-

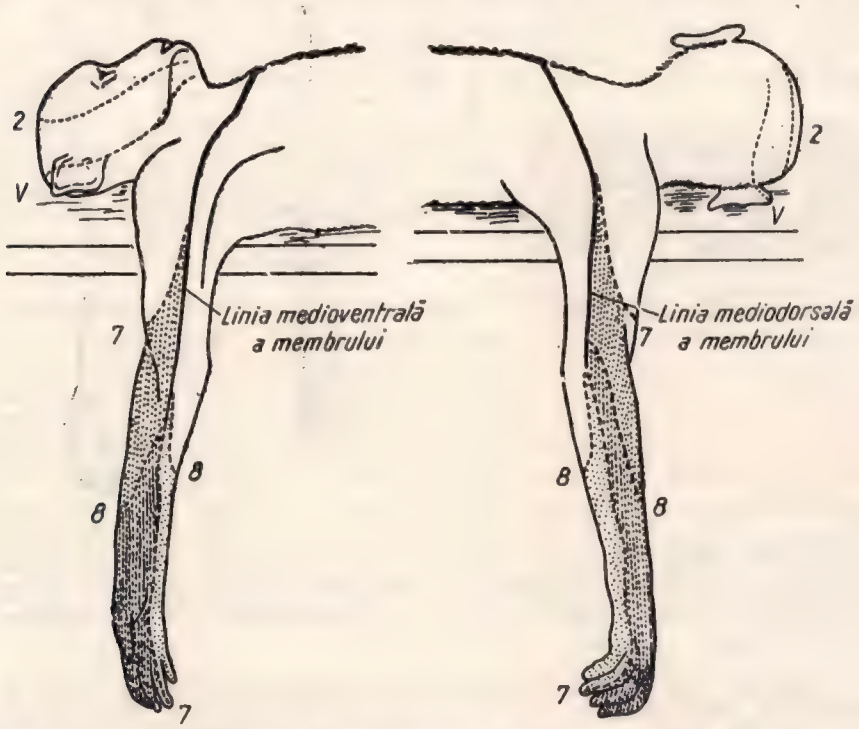


Fig. 185. — Dermatoame ale rădăcinilor cervicale 7 şi 8 la maimuţa macacus, determinate prin metoda sensibilităţii restante. De remarcat că dermatoamele sînt situate între liniile medioventrală şi mediodorsală. De remarcat de asemenea suprapunerea. La cap se observă o suprapunere similară între marginea inferioară a cîmpului nervului trigemen (V) şi marginea superioară a celui de al II-lea dermatom cervical. (Reprodus din Sherrington, *Phil. trans.*, 1898, *B190*: 45).

sură poate fi viteza de conducere asociată cu modalitatea senzaţiei somatice? Fundamentală pentru elucidarea acestei probleme este cunoaşterea distribuţiei dimensiunilor fibrelor, adică a aşa-numitului „spectru al fibrelor" senzoriale nervoase, descrisă în capitolul al 3-lea şi ilustrată în fig. 37.

Trebuie să reamintim din capitolul al 3-lea că potenţialul de vîrf al unui nerv spinal mixt, înregistrat la o distanţă suficientă de electrozii de stimulare, se separă într-o serie de unde corespunzătoare grupelor de fibre cu viteze de conducere diferite. Numai fibrele care fac parte din grupele A şi C sînt responsabile de senzaţia somatică, grupa B fiind alcătuită din

fibre preganglionare simpatice. Unda C se datorește fibrelor amielinice fine, cu diametrul de aproximativ 1 μ și viteza de conducere de 0,5—2,0 m/sec. Fibrele A, mari și cu conducere rapidă, din grupul I conform terminologiei lui Lloyd [33], se găsesc numai în nervii musculari și în aparență nu sînt senzoriale. Prin aceste fibre, impulsurile nu pot fi transmise la talamus și la scoarță. Fibrele din grupa a II-a (diametrul 6—12 μ) sînt rare în nervii musculari, dar sînt foarte frecvente în nervii cutanați. Fibrele din grupa a III-a (majoritatea avînd diametrul 3—4 μ) conduc impulsurile cu o viteză

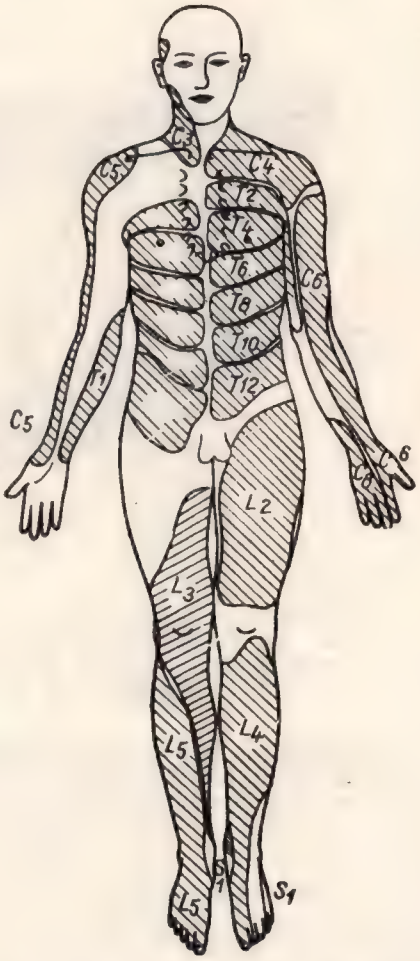


Fig. 186. — Dermatoamele la om, determinate prin metoda „sensibilității restante". Jumătate din dermatoame sînt prezentate în stînga, iar restul în dreapta pentru a se evita suprapunerea. (Datele lui Foerster, *Brain*, 1933, *56* : 1, reproduse de Lewis, *Pain*, New York, Macmillan, 1942).

de 6—30 m/sec.; acestea sînt identice cu fibrele A delta și sînt distribuite atît în nervii musculari, cît și în cei cutanați.

Faptul că reflexele dureroase (și deci durerea) sînt declanșate de impulsurile C a fost demonstrat prin experiențele lui Clark și colab. [11]. Nervul safen al pisicii a fost stimulat cu stimuli gradați; impulsurile nervoase rezultate au fost înregistrate cu un oscilograf cu raze catodice, iar respirația a fost înregistrată pneumografic. În momentul cînd a fost atinsă intensi-

tatea C a curentului, frecvenţa şi profunzimea respiraţiei au crescut. De asemenea, cînd grupa A a fost blocată prin presiune, stimularea a continuat să producă o modificare a presiunii sanguine şi a respiraţiei, atît timp cît numai unda C era decelabilă în electroneurogramă. Zotterman [69] a confirmat asociaţia fibrelor C cu durerea şi a arătat că şi fibrele mielinice fine din grupa a III-a conduc impulsuri dureroase. Această observaţie explică anu-

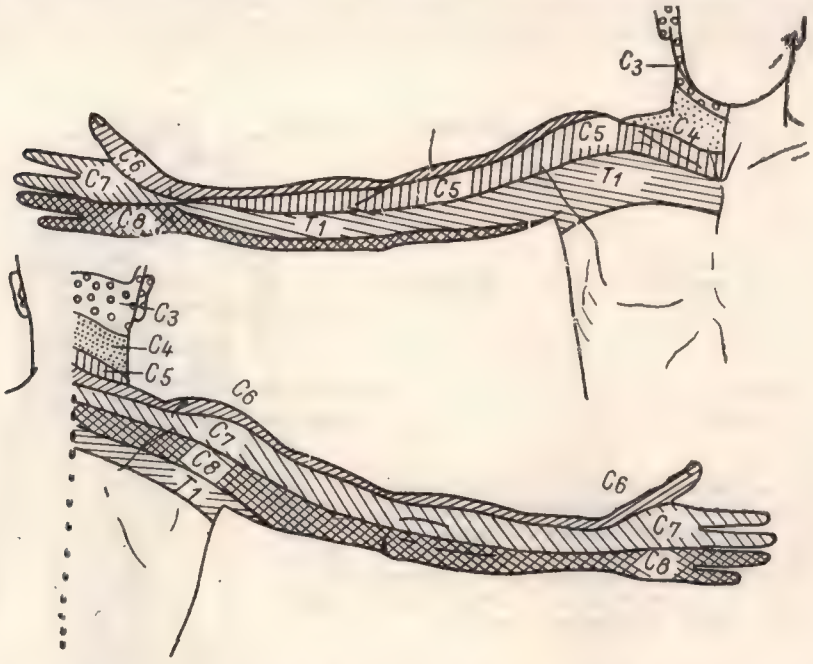


Fig. 187. — Dermatoame ale braţelor pe zone de hipoestezie rezultate din hernii de discuri intervertebrale. De remarcat că benzile încep posterior, şi nu la nivelul liniei mediodorsale şi al celei medioventrale. (După Keegan şi Garnett, *Anat. rec.*, 1949, *102*: 409).

mite caracteristici ale durerii normale şi anormale, care în trecut nu erau înţelese. Brookhart şi colab. [9] au arătat că fibrele din pulpa dentară, o sursă clasică de durere pură, prezintă caracteristicile de conducere ale fibrelor din grupa a III-a, ceea ce este în concordanţă cu faptul că sînt mielinice. Nu s-a constatat o viteză de conducere asemănătoare celei din fibrele C. Neuroanatomiştii au găsit un număr mai mic de fibre amielinice în nervii cranieni decît în cei spinali.

Răspunsul dublu la durere [22, 32, 46]. Faptul că există un sistem de fibre cu conducere rapidă şi un sistem de fibre cu conducere lentă pentru durere reiese din mai multe surse: 1) *Studii psihologice.* Numeroşi cercetători au descris sub denumirile *durere dublă, durere întîrziată, ecou dureros* sau *prima şi a doua durere* faptul că senzaţia dureroasă declanşată printr-un stimul scurt este deseori resimţită ca două impulsuri sau două vîrfuri dureroase. Acest răspuns dureros dublu poate fi demonstrat prin atingerea unui obiect foarte fierbinte cu partea dorsală a degetelui. 2) *Studii asupra latenţei.* Dacă cele două impulsuri dureroase sînt datorite atît unor

fibre cu o viteză de conducere rapidă, cît şi unor fibre cu conducere lentă, intervalul dintre impulsuri va fi mai mare cînd stimulii sînt aplicaţi pe capătul distal al unei extremităţi decît atunci cînd sînt aplicaţi pe capătul proximal. Aceste constatări au fost făcute experimental [32], [69], iar întîrzierile sînt compatibile cu diferenţa între vitezele de conducere ale fibrelor C şi delta. 3) *Blocajul cu cocaină şi prin asfixie.* Deşi ambele moduri de blocaj

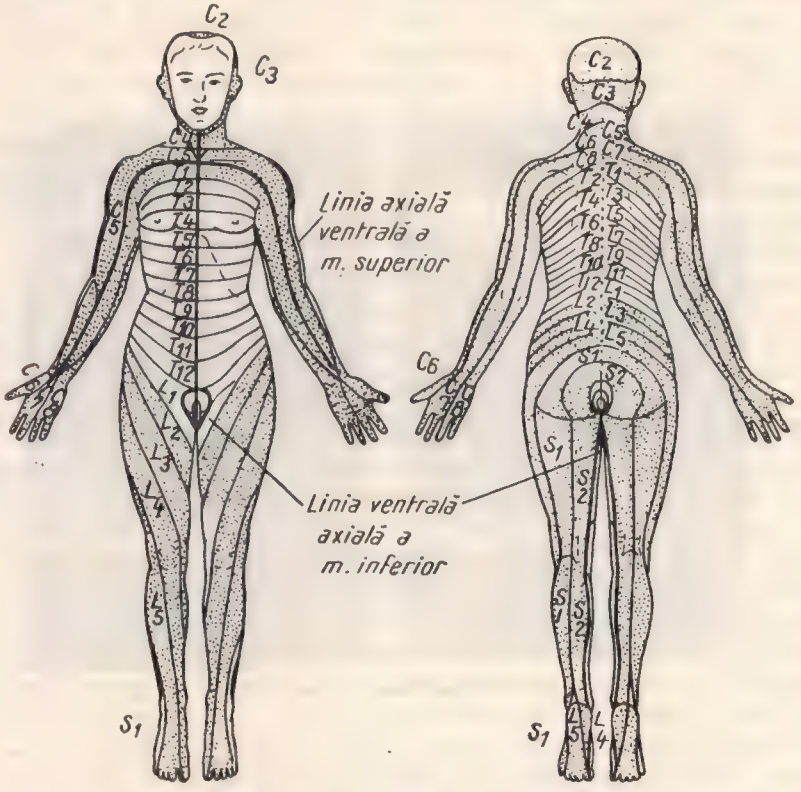


Fig. 188. — Dermatoame bazate pe reprezentarea zonelor de hipoestezie rezultate din hernii de discuri intervertebrale. Contrast cu fig. 186, care reprezintă datele obţinute prin metoda „sensibilităţii restante". (După Keegan şi Garnett, *Anat. rec.*, 1948, *102*: 409).

afectează componentele undei A în aceeaşi ordine, fibrele C sînt ultimele blocate prin asfixie şi primele blocate cu cocaină. Durerea este ultima senzaţie blocată prin asfixie, iar durerea care dispare ultima este de tipul întîrziat. Cocaina, pe de altă parte, blochează întîi componenta lentă a durerii.

Corelaţii clinice. Tabesul dorsal şi neuropatia periferică [55]. Leziunile neurosifilitice ale rădăcinilor posterioare pot avea ca rezultat pierderea senzaţiei tactile, a senzaţiei proprioceptive etc., fără însă ca senzaţia dureroasă să fie distrusă. Mai mult de cît atît, o astfel de durere este deseori resimţită după o întîrziere de 1—2 secunde şi poate fi

deosebit de neplăcută (hiperpatică). Acest fenomen nu a putut fi înțeles decît în momentul descoperirii existenței fibrelor „lente" pentru durere. Latența răspunsului dureros la majoritatea bolnavilor cu tabes și latența celei de-a doua dureri la indivizii normali sînt aproximativ identice [44]. De asemenea, întîrzierea răspunsului la durere la bolnavii cu tabes este de o secundă după stimularea genunchiului, dar de aproape 2 secunde după stimularea degetelor picioarelor. Fibrele din grupele a II-a și a III-a sînt probabil în mai mare măsură lezate decît fibrele C. Faptul că senzațiile tactile ușoare, simțul poziției și sensibilitatea vibratoare sînt tulburate precoce, atît în tabesul dorsal, cît și în neuropatia nutrițională, este explicabil prin aceea că impulsurile care mediază aceste funcții senzoriale sînt conduse prin fibrele cu conducere rapidă ale grupului A. În treacăt trebuie să menționăm că fibrele pentru durere în tabes par de asemenea să se descarce spontan, de exemplu la crizele tabetice, ca și cum factorul patologic care distruge progresiv fibrele ar determina generarea de descărcări de impulsuri în fibrele rămase viabile.

Hiperpatia [55], [56]. Disocierile de senzație în care sensibilitatea pentru durere este selectiv păstrată sînt deseori asociate cu o modificare calitativă a durerii, caracterul său neplăcut (senzația afectivă) fiind mult accentuat. Acesta este fenomenul de *hiperpatie* sau *disestezie*. S-a sugerat că prin fibrele amielinice se realizează o senzație dureroasă diferită de cea realizată prin fibrele mai „rapide". Se poate ușor verifica faptul că, calitățile a două senzații fulgerătoare de durere declanșate în pielea normal inervată sînt similare, dacă nu chiar identice, deși a doua tinde să fie mai prelungită. Lewis [32] consideră că cele două tipuri de durere sînt la fel de bine localizate. Deși pot exista diferențe subtile, durerea a doua, așa cum este ea resimțită în mod normal, nu poate fi identică cu hiperpatia. Unele indicii asupra mecanismului hiperpatiei pot fi găsite în faptul că ea tinde să se producă dacă sensibilitatea la durere persistă, după ce celelalte modalități de senzație sînt blocate (asfixie, tabes [55], neuropatie [56], degenerescență nervoasă). Head, după cum s-a arătat mai înainte, a susținut că există o interacțiune inhibitoare centrală între durere și alte modalități de senzație. Landau și Bishop [31] însă, cred, pe baza experiențelor cu blocaj nervos prin asfixie, că impulsurile dureroase lente (fibre C) dau naștere unei dureri surde, arzătoare, neplăcute, atunci cînd nu sînt precedate de impulsuri dureroase conduse de grupa a III-a.

Fibra tactilă C. Nu toate fibrele pentru durere fac parte din grupa C și nu toate fibrele din grupa C sînt fibre pentru durere. Am arătat în capitolul al 13-lea că terminațiile nervoase libere realizează și alte modalități de senzație decît durerea. În concordanță cu aceasta, fibrele C amielinice par să deservească tactul. Este extrem de greu să se înregistreze activitatea declanșată prin stimuli naturali în fibrele C, care generează succesiuni de descărcări asincrone. Douglas și Ritchie [17] au dedus gradul de activitate a fibrelor C ca răspuns la o excitare cutanată, făcînd ca descărcarea de la acest stimul să se ciocnească cu o descărcare antidromică provenită de la un stimul electric; descreșterea undei C a descărcării antidromice reflectă numărul de coliziuni în fibrele C individuale (fig. 189). Chiar și o lovitură ușoară aplicată pe piele excită fibrele C. De asemenea s-a constatat că din

cele două componente ale undei C, componenta întrucîtva mai rapidă a fost blocată prin stimulii tactili. Deci, în grupul amielinic pot fi atît fibre pentru durere, cît şi fibre pentru tact. Fibrele tactile C diferă de fibrele tactile mielinice printr-o postdescărcare de lungă durată.

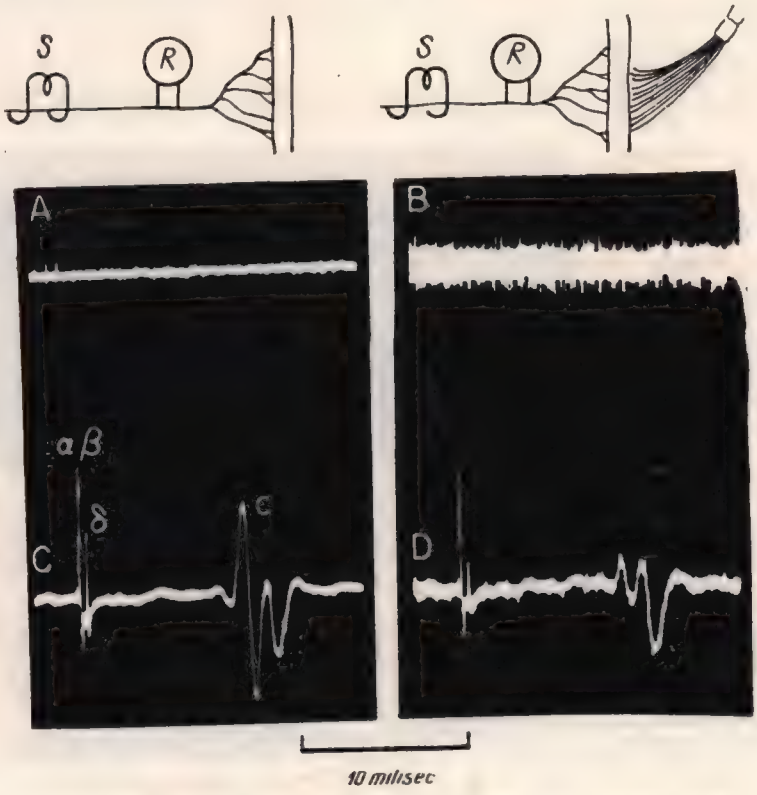


Fig. 189. — Potenţialele de acţiune ale fibrelor mielinice şi amielinice dintr-o ramură nervoasă senzorială, înainte (A) şi după (B) ce pielea a fost uşor lovită cu o bucată de vată. În *C* şi *D*, impulsurile nervoase observate în *A* şi *B* au fost shuntate, astfel încît unda *C* se accentuează, iar undele alfa, beta şi delta (observate la stînga în fiecare înregistrare) sînt reduse; de asemenea, o descărcare antidromică a fost trimisă la nerv pentru a se ciocni cu impulsurile din el. De remarcat că unda C a descărcării antidromice în *C* este în mare măsură redusă prin ciocnire după lovitură. (După Douglas şi Ritchie, *J. Physiol.*, 1957, *139*: 385).

Căile senzoriale ale măduvei spinării

Fibrele senzoriale, cu excepţia celor care prezintă conexiuni cu neuronii spinocerebelari, pot fie să aibă o direcţie ascendentă fără întrerupere sinaptică sau încrucişare în coloana posterioară homolaterală spre măduvă, fie să formeze o sinapsă cu o fibră care străbate măduva spinării pentru a se urca în calea spinotalamică controlaterală din regiunea anterolaterală a măduvei. Dintre diferitele modalităţi somatice şi viscerale de senzaţie,

unele depind exclusiv de coloanele posterioare, altele depind de coloanele anterolaterale, iar altele utilizează ambele căi.

Calea spinotalamică [19, 27, 28, 60, 61, 64–66]. Impulsurile conduse în căile spinotalamice laterale şi ventrale deservesc următoarele tipuri de senzaţii şi percepţii.

Parţial spinotalamice :

1. Presiunea şi tactul *.

Exclusiv spinotalamice :

1. Durerea cutanată, musculară, tendinoasă, articulară şi viscerală
2. Căldura
3. Răceala
4. Senzaţiile sexuale
5. Gîdilarea, pruritul, senzaţiile de fatigabilitate musculară.

La intrarea în măduva spinării, fibrele senzoriale sînt regrupate astfel încît : 1) fibrele pentru sensibilitatea cutanată şi profundă nu mai sînt separate, iar 2) fibrele care deservesc aceleaşi modalităţi de senzaţii sînt grupate împreună. Astfel fibrele pentru durere din nervii cutanaţi, musculari şi viscerali sînt grupate împreună în calea anterolaterală, iar impulsurile senzoriale musculare din ramurile profunde trec în coloanele posterioare. Ambele simţuri de temperatură sînt grupate împreună.

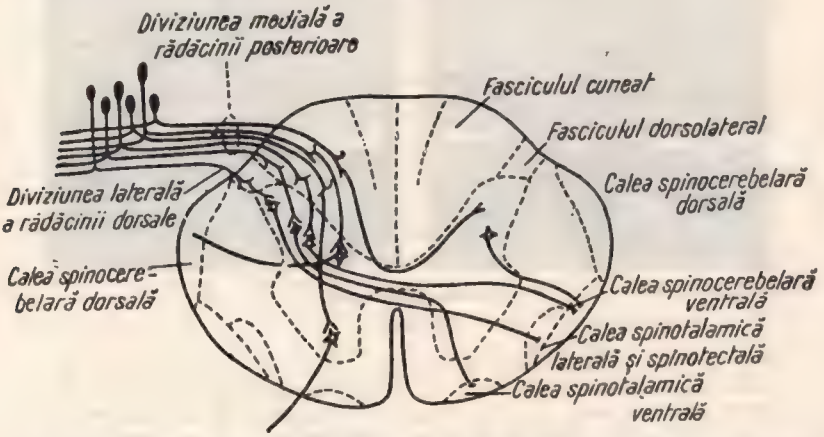


Fig. 190. — Secţiune transversală schematică în măduva spinării, arătînd destinaţia fibrelor din diviziunile medială şi laterală ale rădăcinii dorsale şi poziţia căilor ascendente. (Din Ransom şi Clarke, *Anatomy of the nervous system*, 1959).

Detalii anatomice funcţionale — origine şi decusaţie. Fiecare rădăcină posterioară se ramifică într-un evantai de rădăcini mici care pătrund în măduva spinării. La punctul de intrare, fibrele din fiecare filament se grupează după dimensiune. *Diviziunea medială* conţine fibrele mielinice mari, care în loc să intre în cornul anterior, îşi schimbă direcţia, străbat vîrful acestuia şi pătrund în coloanele posterioare (fig. 190). Fibrele amielinice şi cele mielinice mici sînt grupate într-o *diviziune laterală*, care se dirijează lateral şi, bifurcîndu-se, formează fasciculul Lissauer *(fasciculul dorsolateral)* la vîrful

* Gradul în care căile anterolaterale sînt responsabile de sensibilitatea de presiune şi cea tactilă şi faptul dacă există sau nu vreo diferenţă calitativă între senzaţia tactilă şi cea de presiune, asigurate de coloanele anterolaterale şi posterioare, nu se cunosc cu certitudine.

cornului posterior. Aceasta nu este o cale în sensul obişnuit al cuvîntului. Fibrele urcă numai de-a lungul a 1—3 segmente înainte de a se termina în substanţa gelatinoasă Rolando, o coloană celulară la capătul cornului posterior. Această coloană îşi datoreşte denumirea descoperitorului său şi structurii sale aparent uniforme (datorită corpilor celulari mici şi lipsei de fibre mielinice care să-i străbată) (fig. 191). Axonii celulelor sale fine străbat măduva şi se dirijează ascendent în calea spinotalamică laterală.

Unele fibre ale diviziunii mediale se termină fie imediat, fie după ce se ridică de-a lungul unui număr de segmente, în celulele pericornuale mari, în cornul posterior. Axonii acestor celule se încrucişează în comisura

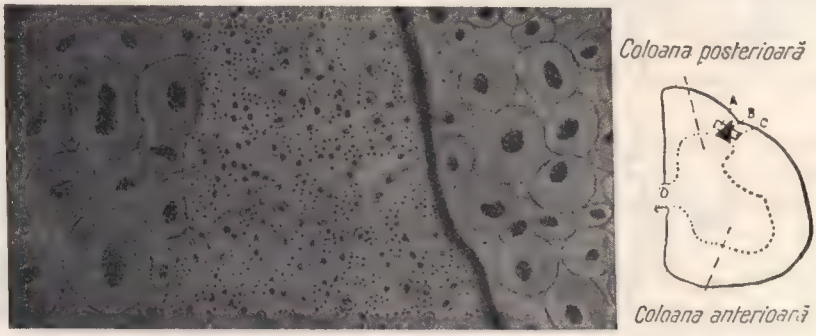


Fig. 191. — Secţiune transversală, colorată argentafin, prin substanţa albă la extremitatea cornului dorsal al măduvei spinării (pisică) (în dreapta schematic). *A* — fibre mari ale porţiunii mediane din rădăcina dorsală după intrarea în fasciculul cuneat; *B* — fibre amielinice şi mielinice fine din porţiunea laterală, după intrarea în fasciculul dorsolateral (Lissauer); *C* — fibre de ordinul al doilea ale căii spinocerebelare dorsale. Fibrele amielinice apar ca nişte puncte negre. (Din Ransom şi Clarke, *Anatomy of the nervous system*, 1959).

cenuşie ventrală pentru a se ridica în porţiunea ventrală a coloanei anterolaterale (calea spinotalamică ventrală). Această schemă poate fi prea rigidă; ambele diviziuni ale rădăcinii posterioare contribuie probabil, atît la componenţa căii spinotalamice laterale, cît şi la aceea a căii spinotalamice ventrale.

Siringomielia. Prin faptul că comisura cenuşie anterioară este situată în apropierea canalului central, fibrele care se încrucişează prezintă o dispoziţie la întrerupere printr-o lărgire a canalului central (siringomielie). Aceasta dă naştere unui sindrom clinic, constînd din pierderea *bilaterală* a senzaţiilor de durere şi de cald şi rece la nivelul segmentelor afectate. Sensibilitatea tactilă, la presiune, şi profundă nu sînt tulburate. De aceea siringomielia este un exemplu de disociere a senzaţiilor.

Laminarea. Căile ascendente ale regiunii anterolaterale (spinobulbară, spinotectală şi spinotalamică) sînt laminate. Aceasta înseamnă că prin contribuţia dermatoamelor succesive se formează straturi mai mult sau mai puţin distincte de laminate fibroase. Se spune că o cale astfel dispusă este „organizată topografic". Laminarea are loc sub forma unor inele imperfecte, în care fibrele din regiunile mai caudale sînt situate în straturile superficiale, deoarece fibrele lungi din segmentele sacrate sînt împinse în afară prin adăugarea fibrelor care se încrucişează la fiecare segment succesiv (fig. 190). O altă influenţă constă în împingerea fibrelor sacrate mai lungi lateral şi dorsal la distanţă de marginea cornului ventral unde sînt situate iniţial. Aceasta are ca urmare dispoziţia reprezentată în fig. 192 şi 193. Sem-

nificația fiziologică a unei astfel de laminări o constituie menținerea organizației topografice a fibrelor, în virtutea căreia dermatoamele de pe suprafața corpului pot fi proiectate în ultimă instanță pe ariile senzoriale corticale.

Corelații clinice; cordotomia[27]. Laminarea explică unele caracteristici ale simptomelor produse de tumorile măduvei spinării. Tumorile extramedulare, adică cele cu originea în afara măduvei spinării, tind să pro-

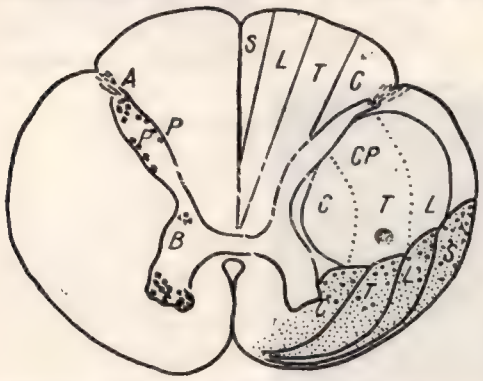


Fig. 192. — Secțiune transversală semischematică în măduva spinării, în regiunea cervicală inferioară, reprezentînd laminarea căii spinotalamice și a altor căi. În coloana anterolaterală, punctele mari reprezintă fibrele pentru temperatură; punctele de dimensiuni medii corespund fibrelor pentru durere; punctele fine reprezintă fibrele tactile și de presiune. *C* — cervical; *T* — toracic; *L* — lombar; *S* — sacrat; *CP* — calea piramidală. *A*, *P* și *B* reprezintă grupele apicale, bazale și pericornuale de celule mari din cornul posterior. (Din Walker, *Arch. Neurol. Psychiat. (Chicago)*, 1940, *43*: 284).

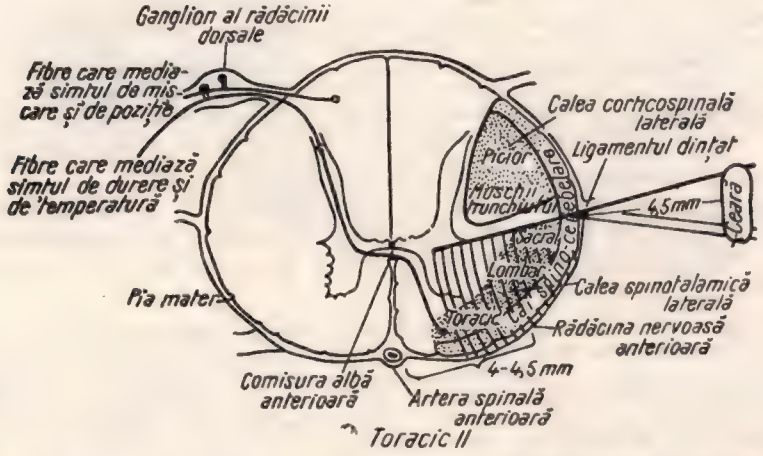


Fig. 193. — Diagramă ilustrînd cordotomia. Secțiunea transversală în măduva spinării arată laminarea căii spinotalamice, poziția căii piramidale în raport cu ea și prezența altor căi în cvadrantul inferior. O bucată de ceară de os este introdusă la 4,5 mm de vîrful bisturiului, ca măsură a profunzimii. Liniile curbe groase în cvadrantul ventral arată drumul străbătut de bisturiu. De remarcat că dorința de a păstra calea corticospinală laterală ar avea ca rezultat păstrarea dermatoamelor sacrate. (Din Kahn și Rand, *J. Neurosurg.*, 1952, *9*: 611).

voace o hipoalgezie în primul rînd în dermatoamele caudale, deoarece presiunea din exterior blochează în primul rînd fibrele mai periferice, care provin din segmentele sacrate. Pe măsură ce măduva este comprimată în continuare, limita senzorială se ridică în sus. Tumorile intramedulare, pe de altă parte, pot lăsa o regiune caracteristică cu sensibilitatea intactă în regiunea anogenitală,

deoarece ele cruță fibrele situate periferic, provenite din rădăcinile sacrate inferioare.

Separarea impulsurilor senzoriale în vederea trecerii lor în coloanele anterolaterale și posterioare ale măduvei spinării permite întreruperea chirurgicală a căii durerii fără producerea unei anestezii și ataxii invalidante. După cum se arată în fig. 193, un bisturiu cu un strat protector de ceară este inserat în măduva spinării, imediat dedesubtul ligamentului dințat și căii piramidale și este împins ventral prin coloanele anterolaterale. Astfel de cordotomii anterolaterale sînt efectuate în vederea ameliorării durerii insuportabile, imposibil de dominat prin mijloace medicale. Operația este eficientă în cazul durerii superficiale, profunde și viscerale, deși aceasta din urmă necesită operații bilaterale. Deși calea spinocerebeloasă ventrală, ca și diferitele căi motorii descendente — vestibulospinală, tectospinală, corticospinală ventrală etc. — sînt secționate parțial, nu se produce decît o tulburare motorie neînsemnată. Cordotomia bilaterală are rareori repercusiuni permanente asupra funcției vezicale și nu influențează decît rareori senzația de plenitudine vezicală. Senzațiile de orgasm sexual sînt însă de obicei abolite.

Coloanele albe posterioare [19]. Aceste coloane (mai corect funiculi) situate între coarnele posterioare, sînt formate din ramurile ascendente și descendente ale fibrelor care compun diviziunea medială a coarnelor posterioare. Unele din fibrele ascendente ajung la bulb înainte de întreruperea sinaptică; altele transmit impulsuri neuronilor de ordinul al doilea, care formează căi ascendente bine definite ce merg la cerebel. Prin colaterale, impulsurile ajung și la neuronii motori și, probabil, la sistemul propriospinal.

După cum am discutat în capitolul al 3-lea, fibrele din grupa I și grupa a II-a se distribuie diferit în coloanele posterioare. Lloyd și McIntyre au demonstrat că puține — sau poate nici una — din fibrele proprioceptive cu conducere rapidă (grupa I) nu prezintă proiecții rostrale în talamus și la scoarță, dirijîndu-se în special în sistemul spinocerebelar — coloana Clarke. Pe de altă parte, fibrele din grupa a II-a din mușchi (și piele) ajung în număr mare la măduvă prin coloanele posterioare. Mountcastle și colab. nu au putut înregistra un potențial cortical provocat de descărcările de impulsuri din grupa I. Terminațiile anulospirale și formațiunile Golgi din tendoane, care sînt inervate de fibre din grupa I, par să joace un rol în senzațiile proprioceptive. La prima vedere s-ar părea că această dispoziție lasă receptorii profunzi fără conexiuni cu scoarța cerebrală, cu excepția căii cerebelare. Totuși Hunt [26] a arătat că fusurile musculare sînt inervate atît de fibre din grupa a II-a, cît și de fibre din grupa I (capitolul al 6-lea). În afară de aceasta, impulsurile care vin de la receptori la articulații au probabil un rol important în aprecierea poziției unei articulații. Fibrele din grupa a II-a din mușchi, ca și cele din nervii cutanați, se continuă în număr mare în coloana posterioară spre măduvă. Faptul că impulsurile din aceste fibre se continuă în scoarță a fost demonstrat prin înregistrarea potențialelor de acțiune cu latență scurtă din scoarța cerebrală, provocate prin stimularea nervului muscular. Experiențele cuprinzînd potențialul cortical ca un punct terminal și secționarea diferitelor căi ale măduvei spinării au arătat însă că coloanele posterioare nu sînt singurele căi spinale care fac legătura dintre mușchi și cortexul senzorial. Unii cercetători [21] consideră că aceasta nu este calea principală, dat fiind că secționarea coloanelor anterolaterale reduce potențialul provocat în mai mare măsură decît secționarea coloanelor posterioare. De Vito [16] a arătat că secționarea coloanelor posterioare nu are decît o influență temporară asupra capacității de discriminare a greutății la maimuțe. Deci, o altă cale poate de asemenea deservi

funcţia de discriminare. Din studiile electrice şi din cele asupra comportamentului rezultă că coloanele posterioare conţin fibre din grupa a II-a care vin de la articulaţii şi muşchi şi care pot îndeplini funcţii ca discriminarea greutăţii, dar că şi căile anterolaterale conţin astfel de fibre. În esenţă, această concluzie este similară cu aceea pe care o putem trage cu privire la fibrele cutanate tactile şi de presiune.

Corelaţii clinice; funcţiile senzoriale. Conform studiilor clinice, impulsurile senzoriale conduse în coloanele posterioare realizează funcţiile enumerate mai jos. Trebuie remarcat că lista include procese de natură perceptuală, dintre care unele implică mai mult decît o singură modalitate de sensibilitate a coloanei posterioare. Se menţionează cîte un test pentru fiecare funcţie senzorială sau perceptuală descrisă în capitolul al 13-lea.

A. Sensibilitatea musculară, tendinoasă şi articulară (propriocepţia, kinestezia).

1. Mişcarea pasivă — mişcarea unghiulară liminară pentru aprecierea mişcării.
2. Pragul de tensiune — discriminarea greutăţilor ridicate.
3. Poziţia membrului în spaţiu — test deget la deget.

B. Tact şi presiune.

1. Tact uşor — tampon de vată.
2. Presiune uşoară — esteziometrul Frey.
3. Presiune masivă — discriminarea greutăţii cu mîna sprijinită.

C. Funcţiile de percepţie.

1. Topognozia sau localizarea — test pentru decelarea spoturilor.
2. Discriminarea a două puncte — testul cu compasul.
3. Funcţiile spaţiale — dermolexia, lungimea şi direcţia unei linii.
4. Aprecierea vibraţiei — testul cu diapazonul sau palesteziometrul.
5. Stereognozia — recunoaşterea obiectelor obişnuite prin palpare.

Senzaţiile realizate de coloanele posterioare sînt gnostice *, discriminative, epicritice şi spaţiale. Ele ne furnizează date asupra poziţiei membrelor în spaţiu şi asupra obiectelor care alcătuiesc mediul extern. Pentru obţinerea acestor date este necesară o discriminare fină a greutăţii, dimensiunii şi structurii obiectelor manipulate. Totuşi discriminările de intensitate, temporale şi spaţiale, nu constituie exclusiv atributele sensibilităţii coloanei posterioare; de asemenea nu există fibre pentru discriminarea localizării şi altele pentru discriminarea intensităţii. Acestea sînt funcţii comune tuturor formelor de senzaţii. Dar sistemele senzoriale ale coloanei posterioare sînt suficient elaborate şi organizate topografic, astfel încît ele exercită funcţii ca localizarea sau discriminarea intensităţii într-un grad foarte înalt. Studii fiziologice recente, precum şi studii clinice arată că propriocepţia, ca şi impulsurile tactile şi de presiune, au o cale dublă în măduva spinării: calea posterioară neîncrucişată şi cea anterolaterală încrucişată. Există două puncte de vedere: 1) cele două căi sînt echivalente funcţional sau 2) sistemul coloanei posterioare, mai nou din punct de vedere filogenetic, este capabil de o funcţie de percepţie superioară. Calea spinotalamică laterală este frecvent secţionată, iar calea ventrală este uneori inclusă. Tulburările

* De la *gnosis* = cunoaştere.

funcției perceptuale proprioceptive și ale funcției tactile (localizare, discriminare a două puncte și scriere de cifre) sînt minime [19], dar pragul pentru presiunea ușoară este considerabil redus [66]. Coloanele posterioare sînt rareori secționate chirurgical, dar există indicații că, calea spinotalamică ar putea realiza în mai mare măsură funcția perceptuală decît se credea înainte.

Lezarea coloanelor posterioare, ca și lezarea rădăcinilor posterioare, produce ataxia, incapacitatea de a regla direcția, ritmul, intensitatea și amploarea mișcărilor voluntare. Această consecință este de așteptat, deoarece coloanele posterioare reprezintă o prelungire a rădăcinilor posterioare și conduc impulsurile de la mușchi, destinate atît cerebelului, cît și ariilor senzoriale din scoarța cerebrală. Leziunile cerebelului sau, într-o mai mică măsură, leziunile lobului parietal generează de asemenea ataxia.

Sistemele senzoriale ale trunchiului cerebral

La limita superioară a bulbului, impulsurile provenite din a V-a pereche de nervi cranieni și din alți nervi cranieni micști se adaugă la sistemele senzoriale ascendente. Aici sistemele ascendente sînt supuse anumitor modificări în ceea ce privește dispoziția lor.

Nervul trigemen [60]. Sensibilitatea la durere, temperatură, tact și presiune a feței și cavității bucale este asigurată de neuronii trigeminali. Corpii lor celulari sînt localizați în ganglionul semilunar (gasserian), iar axonii lor centrali pătrund în punte. Aproximativ jumătate din fibrele cu un diametru mare se bifurcă trimițînd o ramură la nucleul senzorial principal situat în punte, iar cealaltă ramură la nucleul spinal alungit, care se prelungește prin măduvă, pentru a întîlni substanța gelatinoasă Rolando. Cealaltă jumătate a fibrelor mari prezintă conexiuni numai cu nucleul principal. Aproape toate fibrele subțiri prezintă conexiuni numai cu nucleul spinal. Impulsurile de durere și temperatură trec exclusiv prin nucleul spinal. Harrison și Corbin [23] au înregistrat impulsuri tactile din calea spinală a nervului trigemen. Ca și în măduva spinării, o componentă mică și lipsită de importanță din punct de vedere funcțional a sistemului tact-presiune urmează aceeași cale ca și impulsurile de durere și temperatură.

Inervația proprioceptivă a mușchilor striați ai feței și orbitei a constituit timp îndelungat o enigmă neurologică. Studii recente sugerează că prelungirea mezencefalică a nucleului trigemen conține celulele de origine ale fibrelor aferente care vin din mușchii masticatori (care primesc fibre motorii din nervul trigemen). Dacă lucrurile stau astfel, aceasta este singura situație cunoscută în care corpii celulari ai neuronilor aferenți se află în *interiorul* substanței sistemului nervos central. Deși organe terminale proprioceptive au fost puse în evidență în mușchii ochiului, localizarea celulelor sau originea fibrelor care le inervează este necunoscută.

Neuronii de ordinul al doilea [61]. După cum se arată în tabelul 7, neuronii de ordinul al II-lea, care conduc impulsurile somatosenzoriale, au o direcție ascendentă de-a lungul lemniscului median și căii trigeminale secundare dorsale, ca și căilor spinotalamice și trigeminale secundare ventrale. Aceste căi se întîlnesc cu alte sisteme, mai puțin desăvîrșite, de neuroni secundari provenind de la vag etc. și toate se termină în talamus. Pe lîngă aceste căi bine organizate există și altele cu o organizare infe-

rioară. Cînd impulsurile provenind de la dinţi au fost urmărite prin trunchiul cerebral, activitatea electrică a putut fi înregistrată în nu mai puţin de 5 arii [36].

Trei din ele se află în aria reticulară.

Tabelul 7

Conexiunile senzoriale ale nervilor spinali şi craniani

Nerv spinal	*Nervul trigemen*	*Nervii facial, glosofaringian şi vag*
Diviziunea laterală		
Calea Lissauer	Fibre descendente	Tractul solitar
Substanţa gelatinoasă Rolando	Nucleul spinal	Nucleul tractului solitar
Calea spinotalamică	Calea secundară ventrală	Necunoscut
Diviziunea medială		
Coloanele posterioare	Fibre ascendente	
N. gracilis şi *cuneatus*	Nucleul senzorial principal	
Lemniscul medial	Calea secundară dorsală	

Corelaţii clinice; nevralgia de trigemen. Aceasta constă din accese paroxistice de durere chinuitoare, proiectată pe o zonă inervată de una sau mai multe porţiuni ale nervului trigemen. Tulburări vasomotorii şi secretoare pot însoţi durerea; musculatura facială prezintă contracţii clonice, de unde şi denumirea de *tic douloureux*. Suprafaţa cutanată afectată este deseori în aparenţă hiperestezică şi hiperalgezică, dar măsurători ale pragului arată o *sensibilitate scăzută*, sugerînd un „suprarăspuns" central, mai curînd decît o hiperestezie reală. În cazurile de nevralgie gravă de trigemen, neuronii trigeminali sînt secţionaţi central în raport cu ganglionul (neurotomie retrogasseriană), pentru a se evita regenerarea. Deşi eficientă, această operaţie sacrifică sensibilitatea tactilă, ceea ce are ca urmare o senzaţie neplăcută în regiunea feţei şi modificări keratitice în cornee datorită pierderii reflexelor dureroase protectoare.

Sistemul reticular ascendent. Se ştie de mult că sistemele senzoriale ascendente trimit fibre şi totodată colaterale la substanţa reticulară care formează partea centrală a trunchiului cerebral. Metodele electrice arată că atît impulsurile viscerale, cît şi cele somatice, precum şi impulsurile auditive şi vizuale, ajung la substanţa reticulară. Într-adevăr, analiza unei singure unităţi arată că impulsurile în toate aceste căi pot declanşa descărcarea aceleiaşi celule reticulare. Impulsurile sînt conduse lent la diencefal într-un mod care este în concordanţă cu conducerea multisinaptică. Acest sistem reticular ascendent, recent descoperit, constituie primul stadiu al unui sistem de fibre, care, eventual, ajung la scoarţa cerebrală şi o activează (capitolul al 21-lea). Aceste căi ascendente multisinaptice pot conduce impulsuri de durere, fapt care a mai fost arătat în cadrul discuţiei asupra sistemului trigemen. Prin metode ingenioase, s-au obţinut trasee ale impulsurilor fibrelor C şi s-a constatat că ele declanşează răspunsuri într-o porţiune mică din aria reticulară bulbară [13].

După cum arată atît studiile electrofiziologice, cît şi cele referitoare la comportament, căile extraspinotalamice din trunchiul cerebral, care străbat zona substanţei cenuşii centrale şi a substanţei reticulare, conduc impulsurile dureroase. Pe de altă parte, distrugerea fasciculului tegmental central din apropiere (fig. 194) produce un „suprarăspuns" ciudat la înţepătura unui ac şi uneori un comportament care sugerează prezenţa unei „du-

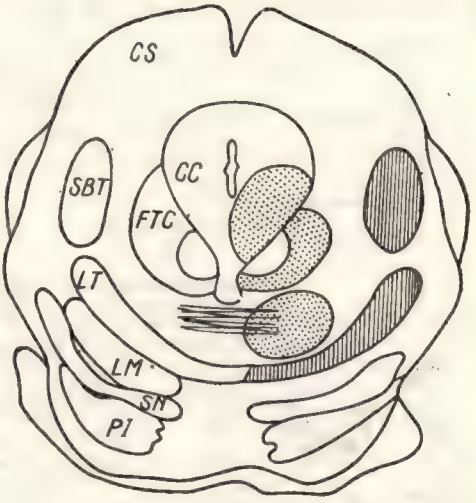


Fig. 194. — Ariile trunchiului cerebral care conduc impulsurile din pulpa dentară. Ariile haşurate vertical sînt căile clasice pentru durere, calea spinobulbotalamică (*SBT*) şi lemniscul trigemen (*LT*) adiacent faţă de lemniscul medial (*LM*). Ariile punctate reprezintă trei regiuni suplimentare din care au fost înregistrate impulsuri ale pulpei dentare: unul în fasciculul central cenuşiu (*CC*), unul în fasciculul tegmental central (*FTC*) şi unul în substanţa reticulară, lateral faţă de decusaţia *brachium conjunctivum*. Secţiunea a fost efectuată la nivelul colicululuí superior (*CS*). (După Melzack, Stotler şi Livingston, *J. Neurophysiol.*, 1958, *21*: 353).

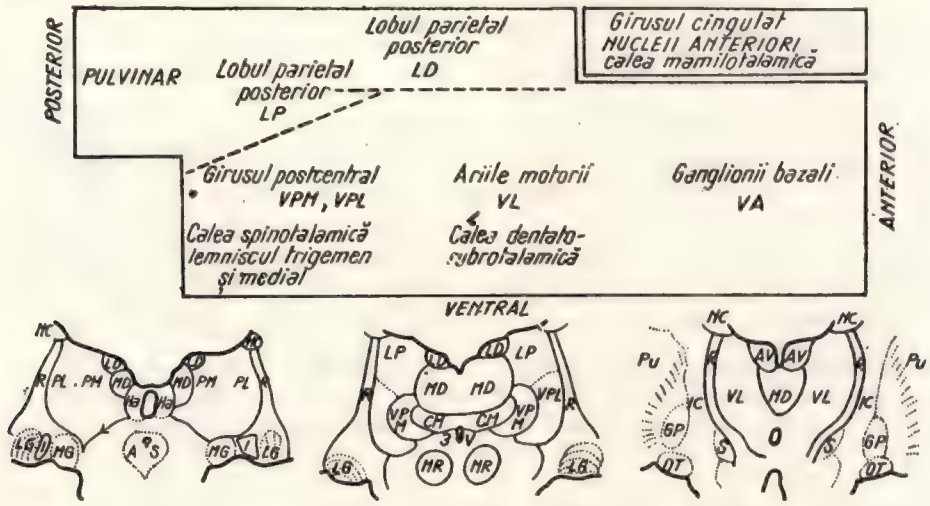
reri spontane". S-ar părea că această cale ar exercita un efect inhibitor asupra răspunsurilor centrale la durere. Aceasta constituie poate cheia problemei hiperpatiei. De asemenea aceste observaţii au fost primele care au stabilit legătura între sistemele reticulare ascendente multisinaptice şi senzaţie. Retenţia unor răspunsuri dureroase după leziuni localizate sub nivelul talamusului a fost notată de Walker [59]. Spiegel şi colab. [54] au provocat o senzaţie neplăcută prin excitarea tectumului mezencefalic, respectiv a substanţei cenuşii a mezencefalului. Observaţii similare au fost făcute pe om; vom vedea în capitolul al 22-lea, care tratează despre emoţii, că excitarea hipotalamusului declanşează de asemenea răspunsuri care constituie indiciul existenţei unei senzaţii de durere, sau cel puţin al unui afect neplăcut. Este suficient să menţionăm aici că, în afara căilor clasice pentru durere, unele structuri întrucîtva difuze, care se extind prin trunchiul cerebral de la măduvă la diencefal, sînt într-o oarecare măsură în legătură cu durerea şi cu latura afectivă a experienţei senzoriale.

Talamusul şi scoarţa cerebrală

Talamusul [11, 29, 47, 59]. Toate căile senzoriale, cu excepţia celor olfactive, sînt întrerupte de o sinapsă în talamusul diencefalului, înainte de a-şi continua drumul spre scoarţa cerebrală. De aceea talamusul constituie zona prin care trec la scoarţa cerebrală aproape toate informaţiile obţinute din mediul extern şi de la propriul nostru corp. Numeroase studii au fost con-

sacrate trasării fibrelor ascendente spre diferiţii nuclei talamici şi stabilirii porţiunii de scoarţă la care fiecare nucleu îşi trimite impulsurile.

Metoda anatomică obişnuită de trasare a căilor în sistemul nervos central este greu de aplicat la conexiunile talamocorticale. Walker şi LeGros Clark au folosit un procedeu complet diferit pentru rezolvarea acestei probleme. Secţionarea unui axon produce deseori modificări ale corpului celular — cromatoliză, localizarea excentrică a nucleului şi estomparea conturului celulei — colorate şi descrise pentru prima oară de Nissl. În unii neuroni, acest proces este re-



AS	*Aqueductus sylvii*	LG	*C. geniculatum laterale*	OT	*Tractus opticus*
AV	*N. anteroventralis*	LP	*N. lateralis posterior*	R	*N. reticularis*
CM	*N. centrum medianum*	MD	*N. medialis dorsalis*	S	*Corpus subthalamicum*
GP	*Globus pallidus*	MG	*C. geniculatum mediale*	VA	*N. ventralis anterior*
Ha	*Habenula*	NC	*N. caudatus*	VL	*N. ventralis lateralis*
I	*N. pulvinaris inferior*	NR	*N. ruber*	VPM	*N. ventralis posteromedialis*
IC	*Capsula interna*	PL	*N. pulvinaris lateralis*	VPL	*N. ventralis posterolateralis*
L	*N. limitans*	PM	*N. pulvinaris medialis*	3V	*Ventriculus tertius*
LD	*N. lateralis dorsalis*	Pu	*Putamen*		

Fig. 195. — Corelaţia aspectelor longitudinale şi în secţiune transversală ale talamusului. Sus: masa nucleară laterală a talamusului de Macacus în secţiunea schematică parasagitală. Proiecţia corticală este reprezentată deasupra prescurtărilor, iar conexiunea aferentă dedesubt. (Datele după Walker, *The primate thalamus,* Chicago, University of Chicago Press, 1938, şi după Ranson, *Anatomy of the nervous system,* 1943). *Jos:* secţiuni transversale într-un talamus de cimpanzeu la 3 niveluri: *stînga:* posterior; *mijloc:* talamusul mediu; *dreapta:* anterior. (Din Fulton, *Physiology of the nervous system,* ed. a 3-a, New York, Oxford University Press, 1949).

versibil (reacţie degenerativă retrogradă), dar în majoritatea neuronilor talamocorticali se ajunge la degenerescenţă, dispariţie şi glioză. Aceşti cercetători au produs leziuni în scoarţa cerebrală a maimuţelor, ţinînd seama de ariile citoarhitectonice. Acest procedeu a produs o secţionare a axonilor orientaţi cortical ai nucleilor talamici. Proiecţia exactă a unui nucleu în aria în care s-a produs ablaţia a putut fi identificată prin prezenţa degenerescenţei retrograde. Aceste cercetări ne-au furnizat unele date asupra lanţului senzorial. Trasarea sistemului senzorial ascendent mare, prin metoda Marchi, a completat cunoştinţele noastre asupra acestei căi (fig. 195—198).

Talamusul este o masă ovoidă mare, situată de-a lungul peretelui celui de-al III-lea ventricul şi al planşeului ventriculului lateral. Laturile sale sînt parţial delimitate prin capsula internă. În interior, talamusul este divizat într-o masă laterală şi o masă medială de o teacă verticală de substanţă albă (lama medulară internă). Această lamă se bifurcă anterior, pentru a înconjura a treia masă nucleară sau masa nucleară anterioară. Masa laterală este responsabilă pentru senzaţia somatică. Această masă este subdivizată într-o masă ventrală şi una medială (linia punctată din fig. 195 *sus*). Acestea sînt reprezentate prin primele litere ale prescurtărilor. A doua sau a treia literă (sau cuvinte) denotă relaţii spaţiale suplimentare.

Nucleii talamici (tabelul 8) pot fi clasificaţi, pe baza conexiunilor lor, în 3 categorii prezentate mai jos. O a doua clasificare, care va fi de asemenea menţionată, se bazează pe conexiunile talamocorticale specifice şi nespecifice.

Tabelul 8

Nucleii talamici şi proiecţiile lor

I. *Nucleii anteriori.* Înconjuraţi de lama medulară internă, aceşti nuclei primesc fibre de la calea mamilotalamică şi trimit proiecţii la girusul cingulat.

II. *Nucleii liniei mediane.* Aceste formaţiuni celulare, situate de-a lungul pereţilor celui de-al III-lea ventricul, prezintă conexiuni hipotalamice.

III. *Nucleii mediali.* Aceşti nuclei sînt situaţi în interiorul lamei medulare interne sau medial faţă de aceasta.

1. Nucleul dorsomedial este un nucleu mare care trimite proiecţii la hipotalamus şi la lobul prefrontal.

2. Nucleul centromedian *(centre médian de Luys)* nu are conexiuni corticale directe.

3. Nucleii intralaminari.

IV. *Masa nucleară laterală*

1. Nucleul ventral anterior, porţiunea anterioară a masei ventrale, prezintă conexiuni cu ganglionii bazali.

2. Nucleul ventral lateral — denumit oarecum greşit astfel, deoarece constă din jumătatea anterioară a masei laterale, exclusiv nucleul precedent — este un nucleu important care primeşte fibre de la pedunculul cerebelar superior şi trimite proiecţii la ariile motorii.

3. Nucleul dorsolateral şi cel posterolateral, din care ultimul este mai mare, ocupă porţiunea superioară din partea posterioară a masei laterale. Aceşti nuclei trimit proiecţii la lobul parietal posterior.

4. Nucleul posteroventral este situat dedesubtul nucleilor precedenţi şi ocupă partea ventrală a jumătăţii posterioare a masei laterale. Acest nucleu este divizat în porţiunea medială (arcuată) şi porţiunea laterală, nucleul ventral posterolateral. Aceşti nuclei trimit proiecţii la girusul postcentral.

V. *Nucleii posteriori.* Sînt situaţi posterior faţă de nucleul lateral şi cel ventral şi medial faţă de lama medulară internă.

1. Nucleul pulvinar, o excrescenţă posterioară mare a nucleului posterolateral, trimite proiecţii la aria de asociaţie parietală.

2. Corpul geniculat lateral, un nucleu laminat proieminent, primeşte fibre ale căii optice şi trimite proiecţii la aria vizuală a lobului occipital.

3. Corpul geniculat medial este situat inferior şi medial şi trimite proiecţii la aria auditivă a lobului temporal.

Nucleii cu conexiuni subcorticale. Aceşti nuclei nu trimit proiecţii direct la fiecare porţiune a scoarţei cerebrale. Astfel, dacă o maimuţă este semidecorticată, numai aceşti nuclei rămîn nedegeneraţi şi, deşi surprinzător de mici, ei trebuie să redreseze toate funcţiile senzoriale care persistă după o decorticare completă. Aceşti nuclei sînt în esenţă: 1) nucleii liniei mediane sau paleotalamusul, 2) nucleii intralaminari, care

sînt mici, şi aşa-numitul *„centre médian"*, un nucleu mare care s-a dezvoltat în seria filogenetică şi 3) nucleul anteroventral.

Deşi aceşti nuclei nu trimit fibre direct la scoarţa cerebrală, impulsurile pornite de la ei ajung la scoarţă pe o cale multisinaptică, în prezent încă insuficient cunoscută. Deoarece stimularea unui singur punct în unul din aceşti nuclei va influenţa o zonă mare a scoarţei, se vorbeşte despre o proiecţie talamocorticală difuză sau nespecifică. Aceşti nuclei sînt consideraţi a fi o prelungire diencefalică a substanţei reticulare din trunchiul cerebral şi de aceea sînt denumiţi printr-un termen colectiv „nuclei reticulari talamici difuzi". Acest sistem de fibre recent descoperit va fi discutat amănunţit în capitolul al 21-lea.

Nucleii de releu cortical. Aceşti nuclei primesc influxuri aferente şi trimit proiecţii la scoarţa cerebrală într-o arie senzorială cunoscută sau în apropierea acesteia. Principalul nucleu de releu somestezic este nucleul ventral posteromedial. El primeşte fibre de la lemniscul trigeminal şi de la cel medial, precum şi de la calea spinotalamică şi trimite o proiecţie la girusul postcentral. Această proiecţie are o înaltă organizare topografică. Nucleii cu astfel de proiecţii sînt denumiţi „nuclei cu proiecţie talamocorticală specifică".

Nucleii de asociaţie. Aceşti nuclei primesc impulsuri, nu direct de la sistemele senzoriale ascendente, ci de la nucleii de releu sau de la nucleii talamici cu conexiuni subcorticale. Ei trimit proiecţii la aşa-numitele „arii de asociaţie" ale scoarţei cerebrale, în special la acelea ale lobului prefrontal (dorsomedial) şi lobului parietal posterior (dorsolateral şi posterolateral), precum şi la teritoriul comun între ariile senzoriale ale lobilor parietal, occipital şi temporal (pulvinar). Deoarece nucleii de asociaţie trimit fibre la scoarţa cerebrală, ei sînt nuclei cu proiecţie talamică specifică. Suprapuşi pe nucleii de releu, nucleii de asociaţie nu-şi justifică existenţa decît prin faptul că integrează într-un anumit mod impulsurile înainte ca ele să fie trimise la scoarţă. Dar expresia finală a activităţii lor apare prin scoarţa cerebrală. Nucleii talamici nespecifici influenţează funcţia corticală şi, în sfîrşit, cele două niveluri sînt conectate printr-un sistem elaborat de fibre corticotalamice. Nucleul talamic, care trimite proiecţii la o arie corticală dată, primeşte fibre de proiecţie corticotalamice de la acea arie sau de la o arie corticală învecinată. În felul acesta se formează între talamus şi scoarţă un circuit cu potenţialităţi de acţiune reciprocă şi de aceea rolul talamusului în formarea senzaţiilor nu poate fi apreciat pe baza observaţiilor făcute pe animale decorticate. Funcţiile corticale şi talamice sînt inseparabile şi capacitatea talamusului de a funcţiona independent, după distrugerea scoarţei cerebrale, este subordonată problemei modului în care scoarţa şi talamusul funcţionează împreună în realizarea senzaţiei.

Cele două grupări de modalităţi observate în măduva spinării continuă în trunchiul cerebral. Totuşi calea spinotalamică şi lemniscul medial se intrică în aşa măsură la terminaţia lor în talamus, încît dicotomia este suprimată. De aceea modalităţile de disociere atît de evidente după leziunile măduvei spinării nu sînt de aşteptat şi nu se produc după leziunile de la nivelul talamusului.

Organizarea topografică [12, 51, 59]. Spre deosebire de gruparea de modalităţi, organizarea topografică este păstrată. Calea trigeminală secundară

ventrală, care transmite impulsurile de la faţă şi gură, se termină în porţiunea cea mai medială a nucleului posteroventral (PMV: nucleul arcuat). Lemniscul medial şi calea spinotalamică care conduc impulsurile de la trunchi şi membre, se termină în porţiunea laterală a nucleului posteroventral (PLV). O organizare topografică mai fină a nucleului posteroventral a fost observată prin studierea degenerescenţei care s-a produs după secţionarea transversală a măduvei spinării la diferite niveluri (fig. 196). O organizare şi mai fină a nucleului posteroventral a fost demonstrată de Mountcastle şi Henneman[39, 40], care au studiat talamusul la porţiuni de 0,5 mm pentru activitatea electrică în cursul stimulării punctelor de pe suprafaţa corpului. Ei au elaborat o schemă foarte amănunţită a talamusului (fig. 197), cu capul situat posteromedial, coada anterolateral, spatele în partea superioară, iar membrul în partea inferioară. Pe scurt, suprafaţa corpului este *proiectată* în talamus, şi anume în nucleul posteroventral, deoarece nici o altă activitate electrică nu a fost decelată în alt nucleu.

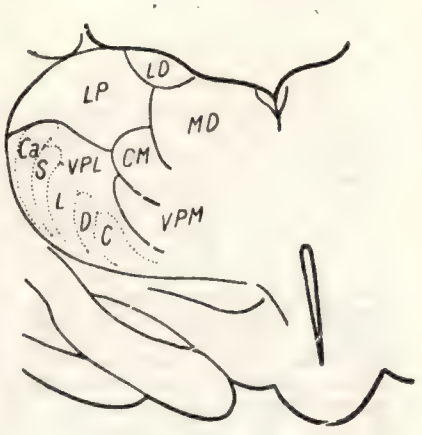


Fig. 196. — Diagramă reprezentînd o secţiune transversală prin jumătatea stîngă a talamusului. Sînt înfăţişate ariile nucleului ventral posterolateral *(VPL)*, în care se termină fibrele căii spinotalamice de la diferitele niveluri ale măduvei spinării. Din studiile lui Marchi asupra degenerescenţei, pe maimuţe cu coada adaptată pentru prehensiune. Ariile încadrate de puncte fine arată locul unde se termină fibrele căii spinotalamice. Ordinea de terminare a fibrelor din direcţie laterală în direcţie mediană este: *Ca* — caudal; *S* — sacrat; *L* — lombar; *D* — toracic; *C* — cervical. Pentru prescurtarea nucleilor talamici, vezi legenda de la fig. 195. De remarcat că nu s-a constatat o degenerescenţă în nucleul ventral posteromedial (*VPM*), nucleul „feţei" şi „gustului". (După Chang şi Ruch, *J. Anat. Lond.*, 1947, *81*: 140).

Proiecţia în sistemul nervos este în linii mari analogă proiecţiei unui fascicul luminos de la o lanternă, fibrele nervoase luînd locul „razelor" de lumină. Se produce o deviere considerabilă. Anumite părţi ale corpului sînt „exagerate" sau mărite, un fenomen important din punct de vedere funcţional.

Caracteristica esenţială a unui sistem organizat topografic constă în aceea că relaţiile spaţiale existente la periferie sînt păstrate. O organizare detaliată este deseori descrisă ca o proiecţie „punct la punct", adică un punct de pe suprafaţa corpului este proiectat într-un punct de pe talamus sau de pe scoarţă.

Organizarea topografică observată în terminaţiile talamice ale sistemelor senzoriale este păstrată în proiecţiile talamocorticale (fig. 197). Nucleul arcuat (PMV) situat medial, care primeşte impulsuri de la faţă, trimite proiecţii în apropierea scizurii sylviene. Partea laterală a nucleului posterolateral (PLV), care primeşte impulsuri de la membrele pelviene, trimite proiecţii lîngă linia sagitală. Proiecţiile impulsurilor care vin de la membrele toracice ajung atît la talamus, cît şi la scoarţă. Astfel suprafaţa corpului este proiectată pe girusul postcentral, relaţiile spaţiale fiind menţinute. Trebuie menţionat că relaţia lateromedială este de sens opus în talamus şi scoarţă.

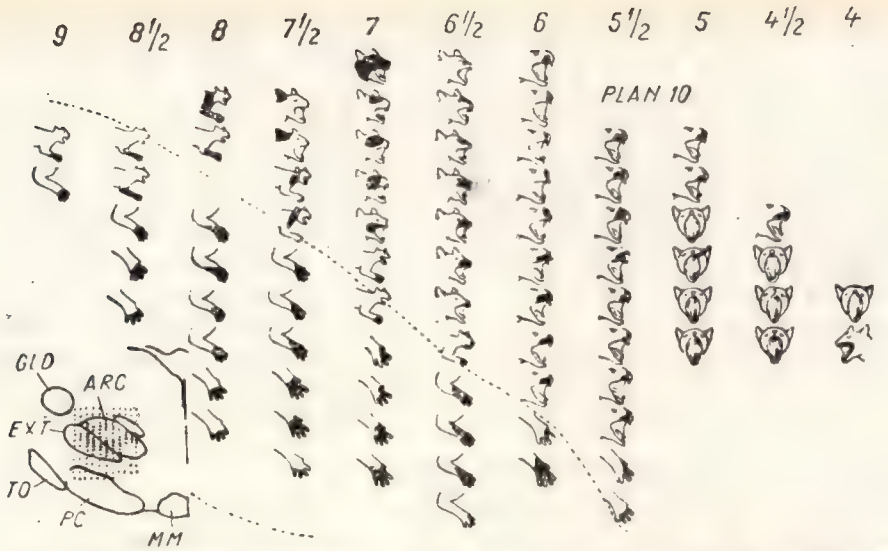


Fig. 197. — Schema potențialului declanșat de reprezentarea suprafeței corpului în talamus la pisică. În colțul stîng inferior este reprezentată o secțiune transversală prin partea posterioară a talamusului. Rețeaua de puncte fine indică punctele din care s-au făcut înregistrări electrice; punctele mai mari reprezintă punctele din care s-au înregistrat potențiale la stimulare tactilă. Corespunzător fiecăruia din punctele mai mari este localizată pe diagrama principală o figură, arătînd care arie cutanată sau mucoasă dă un răspuns puternic (negru) sau slab (haşuri transversale) în punctul talamic dat. Linia punctată care se desfăşoară în diagonală reprezintă limita dintre partea externă *(EXT)* şi partea arcuată *(ARC)* a nucleului ventrolateral (care la maimuță este cunoscut sub denumirea de nucleu posteroventral). Alte prescurtări sînt: *TO* — tractul optic; *PC* — pedunculul cerebral; *MM* — corpul mamilar; *GLD* — corpul geniculat lateral; *De remarcat că porțiunea medială a părții arcuate (la dreapta) nu a dat naştere la potențiale declanşate prin stimularea tactilă şi poate fi aria care transmite impulsurile gustative şi / sau viscerele de la nervul vag.* Trunchiul şi membrul apar în reprezentări similare făcute din planurile mai anterioare. (Din Mountcastle şi Henneman, *J. Neurophysiol.*, 1949, *12*: 85).

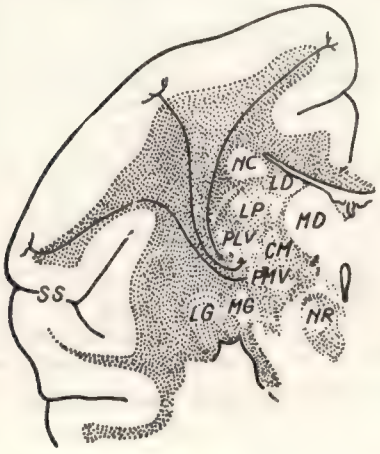


Fig. 198. — Secțiune frontală schematică prin talamus şi girusul postcentral al scoarței cerebrale, pentru a arăta dispoziția topografică a proiecției fibrelor din nucleii posteroventrali. Nucleul posteromedial ventral *(PMV)* trimite proiecții la capătul inferior al girusului postcentral în apropiere de scizura sylviană, în timp ce nucleul posterolateral ventral *(PLV)* trimite proiecții la treimea medie şi la cea superioară a girusului postcentral. (Din Walker, *The primate thalamus*, Chicago, University of Chicago Press, 1938).

Natura homolaterală a proiecţiilor. Toate proiecţiile corticale de la o jumătate a talamusului trec în scoarţa cerebrală de aceeaşi parte; nici una nu se încrucişează în corpul calos pentru a ajunge la cortexul opus. Astfel o oarecare reprezentare a uneia din jumătăţile laterale ale suprafeţei corpului trebuie să se producă în cortexul homolateral, deoarece unele fibre, sau nu se încrucişează la niveluri inferioare talamusului, sau se încrucişează de două ori: o dată la un nivel spinal şi a doua oară la nivelul trunchiului cerebral. O proiecţie homolaterală, lipsită de importanţă în talamus, a fost demonstrată electric [39].

Extinderea şi densitatea proiecţiilor corticale. Aria potenţială somatosenzorială este definită ca fiind acea regiune a scoarţei cerebrale care primeşte fibre de proiecţie din talamus, exclusiv corpii geniculaţi. Ea include în întregime atît lobii frontali, cît şi pe cei parietali. Aceste proiecţii îşi au originea în nucleii de releu, în nucleii de asociaţie şi în nucleii conectaţi cu cerebelul, astfel încît în mod cert ariile nu sînt echivalente. De aceea nici diferitele sectoare * ale ariilor senzoriale potenţiale nu sînt echivalente în ceea ce priveşte densitatea proiecţiilor, aşa cum arată fig. 199. Planşeul şi peretele posterior al scizurii centrale constituie o regiune cu densitate mare a proiecţiilor. Această densitate descreşte accentuat pe măsură ce se trece în regiunea posterioară şi anterioară. Aria prefrontală, inclusiv suprafaţa sa orbitală, primeşte o proiecţie densă de la nucleul dorsomedial, dar nu are o funcţie senzorială cunoscută. O a doua arie senzorială, în peretele superior al scizurii sylviene (aria somatică II), trebuie de asemenea considerată ca o parte a ariei somatosenzoriale potenţiale.

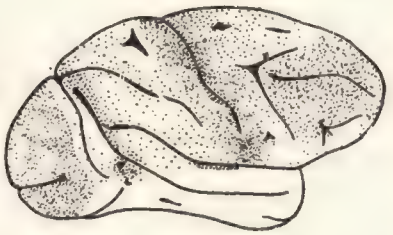


Fig. 199. — Scoarţa cerebrală de Macacus, cu reprezentarea extinderii şi densităţii relative a proiecţiilor talamocorticale. (Din Walker, *The primate thalamus*, Chicago, University of Chicago Press, 1938).

Localizarea corticală a funcţiilor senzoriale [47, 48, 49, 51]. Aria somatosenzorială are doi parametri. Dimensiunea mediolaterală este destinată localizării topografice. Parametrul anteroposterior pare să reflecte localizarea funcţională.

Stimularea electrică [43]. Ariile senzoriale corticale au fost stimulate electric la bolnavi conştienţi de către Cushing (1909), precum şi de către Foerster şi Penfield [43]. Stimularea ariei corespunzătoare proiecţiei piciorului dă naştere la senzaţii care par să vină de la picior; stimularea în apropierea ariei corespunzătoare proiecţiei feţei produce senzaţii localizate la faţă (vezi „Legea proiecţiei"). Senzaţiile pot fi deseori provocate prin stimularea ariilor motorii (4 şi 6), chiar dacă girusul postcentral a fost extirpat, şi senzaţiile sînt similare calitativ cu cele produse prin stimularea

* Un sector cortical este o fişie care se desfăşoară mediolateral şi care primeşte o proiecţie de la un singur nucleu sau de la un grup de nuclei talamici foarte apropiaţi.

girusului postcentral. Uşurinţa cu care se provoacă senzaţiile este în concordanţă cu densitatea fibrelor de proiecţie talamocorticale. Senzaţiile din categoria spinotalamică — durere, cald şi rece — sînt rareori raportate, răspunsurile obişnuite fiind o senzaţie de amorţire, de furnicături şi în special o senzaţie de mişcare neînsoţită de o mişcare reală. Senzaţiile nu sînt elaborate clar, dar acelaşi lucru este valabil şi pentru cele produse prin stimularea nervului senzorial. Nu dispunem de nici o dovadă referitoare la o localizare zonală a modalităţilor.

Activitatea electrică a cortexului senzorial [6, 47, 68].

Înregistrarea curenţilor de acţiune provocaţi în scoarţa cerebrală prin stimularea cutanată pune în evidenţă o proiecţie dermatomică net vizibilă [68]. Au fost aplicaţi pe piele stimuli tactili şi un electrod de înregistrare conectat cu un osciloscop a fost deplasat sistematic pe cortex, milimetru cu milimetru. Potenţialele maxime „evocate" * ca răspuns la stimulare au fost înregistrate în ariile care primesc fibre de proiecţie de la nucleul posteroventral respectiv în ariile citoarhitectonice 3—1. Potenţiale cu latenţă scurtă şi cu o localizare topografică clară au fost înregistrate în ariile 4 şi 6; cele din ariile 5 şi 7 au fost mai mici şi au prezentat o latenţă mai lungă. Răspunsurile electrice s-au limitat la cortexul controlateral, cu excepţia stimulării feţei, care a dat naştere şi la răspunsuri corticale homolaterale.

Principala concluzie trasă din aceste experienţe a fost aceea că „părţile suprafeţei corporale controlaterale sînt reprezentate într-o anumită succesiune. În cazul extremităţii inferioare, această succesiune reflectă clar originea metamerică a dermatoamelor; succesiunea este în ordinea inervaţiei spinale şi nu în ordinea şold, coapsă, genunchi, gambă, gleznă, picior, degete de la picior". Astfel ordinea poate fi denumită „dermatomică" sau „metamerică", în opoziţie cu denumirea „regională", termenul de „segmentară" fiind echivoc. „Legea dermatomică" este rezultatul descoperirii recente că o fibră rapidă care intră în componenţa nervului splanhnic ajunge la aria corticală corespunzătoare trunchiului, regiune care a fost prevăzută pe baza segmentelor la nivelul cărora impulsurile nervoase splanhnice intră în măduva spinării. Observaţia sugerează de asemenea că se poate vorbi mai curînd despre o arie „somatoviscerală" [1, 2, 3] decît despre o arie „somatosenzorială".

Ca un alt rezultat a fost necesar să se demonstreze că întinderea ariei corticale corespunzătoare unei regiuni date este paralelă cu acuitatea tactilă şi cu densitatea inervaţiei regiunii respective. Astfel o fîşie mai mare corespunde mai curînd porţiunilor distale decît celor proximale ale membrelor sau dermatoamelor trunchiului. Reprezentarea D_{1-12} adică a dermatoamelor toracice şi abdominale, este comprimată într-o regiune corticală lată de numai 2,5 mm. În schimb, aria corticală corespunzătoare dermatomului policelui şi indexului (C_8) este de cîteva ori mai lată.

Numărul mare de organe de simţ şi neuroni corticali care deservesc regiunile cutanate relativ mici ale policelui şi degetelor mîinii este sub pragul mic de discriminare a două puncte şi sub eroarea mică de localizare

---

* Potenţialele corticale provocate prin stimularea organelor terminale ale căilor aferente sînt denumite în mod convenţional „potenţiale evocate". Răspunsul cel mai precoce este pozitiv la suprafaţă şi scurt ca latenţă şi durată. Undele ulterioare vor fi discutate într-un alt capitol.

a stimulilor în acele regiuni, iar organizarea topografică a proiecţiilor talamocorticale explică de ce o leziune corticală poate să afecteze, de exemplu, braţul şi să cruţe membrul inferior. Totuşi, deşi o astfel de organizare este importantă din punct de vedere clinic, este oare suficientă reprezentarea punct cu punct a suprafeţei corpului pe scoarţă pentru a contribui la o explicaţie *fiziologică* a substratului neuronal al topognoziei şi discriminării a două puncte? Deşi acesta este punctul de vedere cel mai bun de care dispunem, există o serie de considerente care ne dau de gîndit. Este surprinzător că creierul utilizează dispozitivul cel mai simplu de conceput — linii individuale multiple. Tehnica modernă a sistemului de comunicaţii

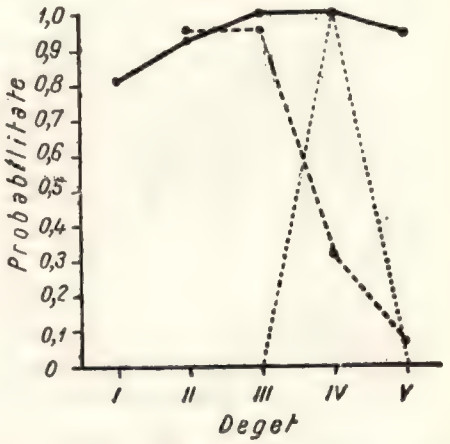


Fig. 200. — Dimensiunea cîmpului din care pot fi descărcate 3 unităţi corticale diferite. Linia groasă: unitate cu un cîmp receptor mare. *Linia punctată:* unitate cu un cîmp receptor limitat la un deget. *Linia întreruptă:* unitate cu un cîmp mare, arătînd o diminuare rapidă a probabilităţii de descărcare în apropierea marginii cîmpului. (Din Towe şi Amassian, *J. Neurophysiol.*, 1958, *21*: 292).

a depăşit acest stadiu, utilizînd codificarea, astfel încît o linie poate transmite multe mesaje, evitîndu-se astfel dublarea nesfîrşită a liniilor.

Posibilitatea de a face înregistrări de la unităţi corticale izolate a fost utilizată pentru elucidarea acestei probleme. Un singur neuron din substanţa reticulară a trunchiului cerebral [5] sau dintr-o arie de asociaţie corticală poate fi activat de la receptori care se găsesc la distanţe mari, de exemplu de la membrul superior sau inferior. Totuşi, în aria somatică I, Mountcastle [37] a constatat că un cîmp receptor pentru un singur neuron cortical poate fi mic — mai mic în porţiunea distală decît în cea proximală a membrului — şi poate avea aproximativ aceeaşi dimensiune ca un cîmp al unui neuron aferent spinal [47]. Towe şi Amassian [57] au găsit unii neuroni corticali cu cîmpuri receptoare foarte mari şi alţii cu cîmpuri receptoare foarte înguste (fig. 200). Profunzimea anesteziei este un factor important în astfel de experienţe. Tipul temporal de descărcare a unui neuron cortical a fost demonstrat şi aceasta poate servi ca bază de localizare [57]. În sfîrşit, inhibiţia poate îngusta zona de descărcare din scoarţa cerebrală [7, 37]. De aceeaşi problemă a modului în care scoarţa cerebrală identifică punctul de stimulare periferică ne lovim şi în studiile asupra auzului şi vederii.

Aria somatică II [67]. Reprezentarea senzorială a corpului din girusul postcentral (aria somatică I) este dedublată în ordine inversă, adică faţă, membru superior, membru inferior, trecînd de la partea inferioară a girusului postcentral la partea inferioară a scizurii sylviene [56]. Această aşanumită „arie somatică II" este mai puţin bine organizată topografic şi

potențialele evocate prezintă o latență mai lungă și sînt mult mai susceptibile la anestezie decît cele din girusul postcentral. Aici, atît stimularea cutanată homolaterală, cît și cea controlaterală, provoacă potențiale ; această arie II poate fi mai importantă la animalele inferioare decît la primate. Experiențele de ablație de tipul descris mai jos sugerează că această arie nu este responsabilă pentru discriminarea senzorială [41].

Experiențe cu ablație [6, 10, 42, 50]. Prin tehnici speciale, starea senzorială a animalelor după ablația corticală poate fi dedusă din comportamentul evident și poate fi chiar determinată. După Bard [6], reacțiile de așezare sînt localizate în girusul postcentral, dar alți autori sînt de părere că o oarecare capacitate revine, dacă nu s-a efectuat și ablația lobului pa-

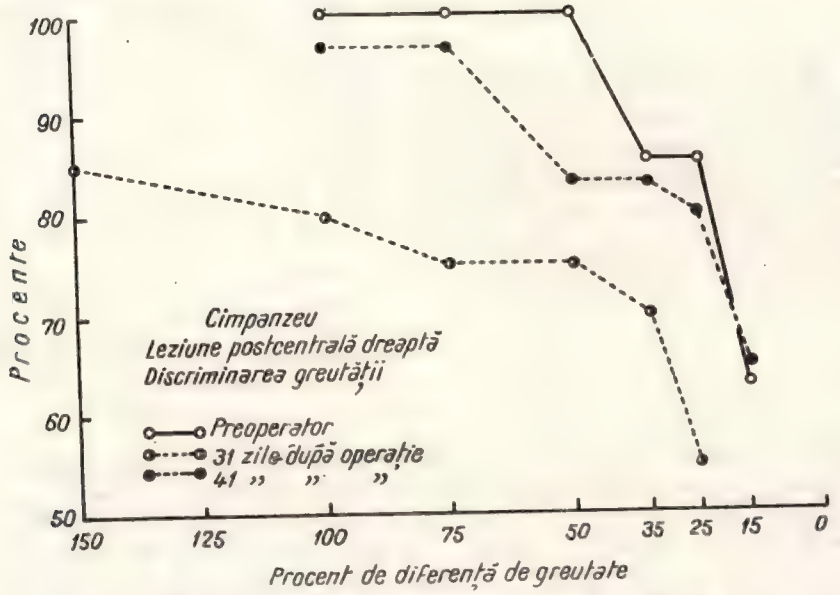


Fig. 201. — Curbe-prag de discriminare a greutăților ridicate, înregistrate la un cimpanzeu înainte și după ablația girusului postcentral. Discriminarea cu o exactitate de 50% este o performanță întîmplătoare și reprezintă absența unei capacități de discriminare. *Abscisele* reprezintă raporturile de greutate, cu diferența de greutate exprimată ca un procentaj din greutatea standard de 100 g. Capacitatea de discriminare era grav alterată după o lună de la operație, dar prin practică animalul a redobîndit o capacitate apropiată de cea preoperatorie. (Din Ruch, Kasdon și Fulton, nepublicat).

rietal. Lobectomia parietală tulbură reacțiile de sărire în mod mai puțin permanent decît reacțiile de așezare. Bard consideră că reacțiile de sărire sînt reprezentate precentral.

Discriminările de greutate, rugozitate și forme geometrice, după diferitele leziuni corticale, au fost studiate într-o serie filogenetică incluzînd maimuța, cimpanzeul și omul [50]. Ablația girusului postcentral reduce capacitatea de discriminare a greutăților la cimpanzeu (fig. 201) și într-o măsură mai mică la maimuță. Tulburarea senzorială produsă prin leziuni limitate la lobul parietal posterior (ariile 5 și 7) nu diferă în mare măsură de cea

produsă prin leziunile girusului postcentral (ariile 3—1). O lobectomie parietală diminuează în mai mare măsură capacitatea de discriminare a greutăților și rugozității, decît ablația exclusivă a girusului postcentral. Evident, lobul parietal posterior nu se bazează numai pe impulsurile senzoriale transmise prin fibrele de asociație scurte de la girusul postcentral. În afara căii directe dintre nucleii de releu și ariile 3—1 (fig. 202) există o trecere („by-pass") prin care impulsurile din sistemele senzoriale ascendente mari sînt transmise de la nucleii de releu la nucleii de asociație în ariile 5 și 7. Din numeroase date anatomice și fiziologice mai recente se poate trage concluzia că, calea convențională de la talamus la aria senzorială primară și la aria de asociație situată posterior nu constituie unicul drum pentru impul-

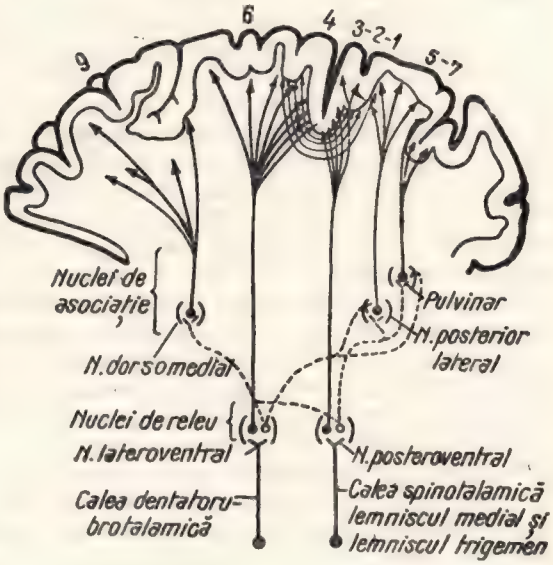


Fig. 202. — Diagrama conexiunilor și proiecțiilor principalilor nuclei talamici. Corpii geniculați și nucleii cu conexiune pur subcorticală nu sînt reprezentați. Detaliile de conexiune indicate prin liniile punctate nu sînt cunoscute. Numerele de-a lungul scoarței cerebrale indică ariile Brodmann. (După Walker și Le Gros Clark, din Ruch, Kasdon și Walker, nepublicat).

surile senzoriale (vezi și capitolul al 21-lea). La aria de asociație se poate ajunge și prin nucleii de releu și nucleii de asociație talamici.

Ablația lobului parietal nu suprimă capacitatea de discriminare a greutăților și a rugozității decît ca un fenomen trecător. O tulburare, respectiv un prag crescut, este tot ce rămîne după trecerea unui interval de timp îndelungat și după reantrenare. Numeroase dovezi sugerează că așa-numitele „arii motorii" pot deservi funcția discriminativă și sînt de fapt arii senzoriomotorii. De exemplu, prin secționarea lemniscului medial și a căii spinotalamice funcția de discriminare a greutăților, precum și alte funcții proprioceptive sînt într-o oarecare măsură păstrate [53]. Cînd calea dentatorubrotalamică este inclusă în leziune, tulburarea este mult mai accentuată. Secționarea coloanei posterioare, ca și lobectomia parietală, deși modifică la început discriminarea de greutate, are un efect permanent neînsemnat [16]. Aceste date pledează împotriva importanței care se atribuie căii cerebelare, deoarece fibrele de la braț la calea spinocerebelară dorsală se desfășoară în coloana posterioară pînă cînd ajung la bulb (nucleul cuneat extern). Poate că explicația constă în aceea că girusul precentral primește impulsuri de la

o cale cu viteză de conducere mare, care nu străbate cerebelul [35]. Baza anatomică a acestei căi este necunoscută.

Sistemele de proiecţie talamocorticale despre care nu s-a discutat pînă în prezent sînt proiecţiile difuze talamo-corticale. Dacă aceste aferenţe ajută la menţinerea senzaţiei reziduale după leziunile ariilor senzoriale primare, acest lucru nu este încă stabilit. Rolul acestui sistem în menţinerea vigilităţii va fi discutat în capitolul al 21-lea.

În rezumat, putem spune că, pe lîngă calea clasică, mai sînt o serie de canale care conduc impulsurile somatosenzoriale la scoarţa cerebrală. Aria somatoviscerosenzorială este extinsă şi la ea se poate ajunge prin patru căi: 1) cerebelul; 2) sistemul de proiecţie talamocorticală difuză; 3) o proiecţie cu latenţă scurtă, recent descoperită, la ariile motorii ale unei căi necunoscute şi 4) calea clasică prin nucleii de releu.

Studii clinice; funcţia corticală la om [14, 24, 25, 43, 50, 59]. Starea senzoriului poate fi studiată mult mai amănunţit la om decît la animale, în special cînd se utilizează metode cantitative fine, împrumutate din psihologie, aşa cum a procedat Head [24]. Interpretarea poate fi însă îngreunată în caz de presiune intracraniană crescută, de leziuni care nu respectă zonele citoarhitectonice, precum şi prin absenţa unei verificări histologice a leziunii, în special cînd aceasta este evolutivă. Studiile la om arată deseori numai felul funcţiei senzoriale efectuate de scoarţa cerebrală, dar lasă fără răspuns multe din întrebările asupra localizării corticale şi „corticalizării" funcţiilor senzoriale.

Leziunile corticale nu produc anestezia vreunei modalităţi de senzaţii, decît ca un fenomen trecător, iar o anestezie persistentă implică o leziune subcorticală (fig. 181). Cauzele acesteia din urmă constau în aceea că talamusul deserveşte senzaţia, iar leziunile mai profunde sînt mai eficiente, deoarece ele întrerup fibrele de proiecţie spre o arie mai mare a scoarţei. Leziunile corticale se manifestă printr-o creştere a pragului de declanşare a senzaţiei, iar în cazurile grave numai faptul însuşi al stimulării şi modul de stimulare pot fi recunoscute. Modalităţile senzoriale nu sînt afectate în mod egal. Senzaţia de durere revine mai rapid şi aproape complet; urmează apoi senzaţia de presiune, căldură şi rece; tactul uşor şi senzaţia proprioceptivă sînt cel mai grav şi permanent lezate. Discriminarea intensităţii este subnormală pentru toate modalităţile.

Percepţiile care includ un element spaţial important — topognozia, discriminarea a două puncte, dermolexia şi stereognozia — sînt în mod special afectate de leziunile corticale, iar tulburările acestor percepţii pot constitui primul semn al unei leziuni a regiunii parietale. Pe de altă parte, percepţia de tip temporal (sensibilitatea vibratoare) este relativ puţin influenţată de leziunile corticale, dacă ele nu se extind în substanţa albă, ca în cazul ilustrat în fig. 181. În general, senzaţiile tactile şi proprioceptive, precum şi percepţiile construite pe baza lor, sînt tulburate aproape în acelaşi mod de leziunile coloanei posterioare şi parietale. Acest lucru nu este valabil pentru sensibilitatea vibratoare, care este în mare măsură afectată de leziunile coloanei posterioare, dar nu de leziunile corticale. Tulburările de stereognozie reprezintă mai mult decît lipsa unui canal senzorial necesar. Ele se produc în special în leziunile parietale şi sînt accentuate, dacă senzaţia nu este tulburată semnificativ. Dacă însă senzaţia este tulburată, termenul care trebuie utilizat este „astereognozie prin anestezie" sau „stereoanestezie".

Întrucît funcţiile spaţiale şi discriminative sînt grav tulburate prin leziunile corticale, Head şi alţii au considerat că senzaţia are o reprezentare talamică, iar percepţia o reprezentare corticală. Funcţiilor spaţiale şi de intensitate li s-au atribuit chiar arii diferite în lobii parietali. Separarea senzaţiei de percepţie nu este în concordanţă cu punctul de vedere psihologic modern şi nici cu strînsa corelaţie dintre talamus şi scoarţa cerebrală. În aparenţă, discriminarea funcţiilor spaţiale fine şi a diferenţelor de intensitate necesită o multitudine de neuroni, dispuşi în cîmpuri dense organizate spaţial. Scoarţa posedă astfel de cîmpuri, însă talamusul nu. De ce regiunile cu un înalt grad de capacitate de discriminare spaţială, de exemplu indexul sau foveea pe retină, posedă o arie largă din cortex care să le deservească ? Astfel, chiar dacă talamusul este capabil de unele forme de senzaţie, se pare că el nu posedă mecanismul extensiv necesar pentru discriminarea fină şi localizarea exactă, deoarece în cazul ablaţiei scoarţei nu rămîne decît un număr mic de celule funcţionale. Senzaţia brută de tipul atribuit talamusului este „brută", în sensul că este vag localizată şi capabilă doar de o discriminare rudimentară. Aici, ca şi în discuţia privind senzaţia epicritică şi protopatică, aceleaşi fapte duc la două teorii, una presupunînd o diferenţă calitativă şi un substrat nervos diferit, iar cealaltă subliniind diferenţele cantitative şi topografice în organizarea neuronală a căilor şi cîmpurilor de proiecţie.

Putem obiecta că laminarea şi reprezentarea topografică în talamus şi scoarţă reprezintă simple construcţii tehnice şi nu au o semnificaţie funcţională. Două fapte vin în sprijinul acestei concepţii. Lobul parietal posterior prezintă o organizare topografică săracă ; totuşi, leziunile localizate aici pot tulbura discriminările spaţiale, chiar dacă mecanismul cu organizare superioară al girusului postcentral rămîne indemn. Mai mult de cît atît, tehnica unităţii corticale izolate aplicată ariei de asociaţie a unei pisici, sub anestezie cu cloraloză (un excitant cortical), arată că aceeaşi celulă în aria de asociaţie somatică poate fi descărcată din toate cele patru membre, şi prin nervii superficiali, profunzi şi viscerali. Organizarea topografică pare să fie progresiv mai redusă pe măsură ce ne ridicăm de-a lungul diferitelor niveluri ale sistemului nervos. Unele speculaţii moderne, bazate pe tehnicile inginereşti de comunicaţie, sugerează că această dispersie largă, mai degrabă decît canalizare, face posibile discriminări mai exacte.

Rolul talamusului în senzaţie şi afectivitate [24, 59, 61]. Deşi funcţia talamusului este larg exprimată prin scoarţă, talamusul la om nu şi-a pierdut toate funcţiile pe care le are în mod cert la animalele cu scoarţa cerebrală puţin dezvoltată. Istoricul localizării corticale ne învaţă că o funcţie motorie sau senzorială nu trebuie atribuită regiunilor subcorticale decît dacă orice participare corticală posibilă a fost eliminată. Individul uman semidecorticat nu îndeplineşte această condiţie, deoarece este îndepărtată numai scoarţa cerebrală a unei singure emisfere, iar capacitatea senzorială restantă poate fi datorită reprezentării homolaterale din scoarţa indemnă.

Tulburările senzoriale produse prin semidecorticare sînt mai puţin grave la faţă decît la corp. În zona facială controlaterală ablaţiei, atingerea şi înţepătura cu un ac pot fi bine apreciate şi, într-o oarecare măsură, localizate ; de pe corp însă se pierd toate formele de senzaţii, cu excepţia aprecierii atingerilor mai accentuate şi a înţepăturilor mai puternice, iar localizarea lor este defectuoasă. S-a căzut de acord asupra faptului că, la om şi la primate, sensibilitatea profundă şi probabil toate funcţiile coloanei posterioare nu au o reprezentare homolaterală. Totuşi o reprezentare homolaterală a senzaţiilor cutanate a fost demonstrată la animalele inferioare, în special în aria somatosenzorială II. Woolsey şi colab. [68] au înregistrat poten-

ţialele de acţiune de la girusul postcentral de aceeaşi parte cu punctul stimulat, dar numai pentru *stimularea superficială în regiunea capului.*

Head consideră că talamusul asigură latura afectivă a senzaţiei, şi deci şi a durerii, care constituie o experienţă puternic afectivă. Afectivitatea — plăcutul şi neplăcutul — era considerată ca o funcţie primitivă, care în cursul evoluţiei a rămas la un nivel talamic, în ciuda dezvoltării scoarţei cerebrale. Senzaţia de durere nu este decît uşor şi trecător modificată de leziunile corticale şi „experienţe dureroase" evidente nu au putut fi declanşate prin stimularea scoarţei cerebrale umane. Spre deosebire de stimularea căii spinotalamice sau a masei nucleare laterale a talamusului, stimularea cortexului senzoriomotor nu va motiva comportamentul, aşa cum îl poate motiva durerea provocată periferic [15].

Sindromul talamic. Într-un „sindrom talamic" clasic, durerea spontană şi „suprarăspunsul" la stimuli plăcuţi şi neplăcuţi constituie caracteristicile predominante. Acest sindrom este de obicei provocat de ocluzia unui vas sanguin mic (ramura talamogeniculată a arterei cerebrale posterioare), care irigă porţiunea posterolaterală a masei nucleare laterale a talamusului.

Sindromul constă din simptome unilaterale [59]: 1) hemiplegie sau hemipareză trecătoare; 2) tulburări senzoriale de tip cortical şi 3) suprarăspuns sau hiperpatie. Accesele de durere „spontană" sau centrală grave, chinuitoare, sînt obişnuite. Înţepătura cu acul sau stimularea puternică declanşează o senzaţie intens neplăcută, iradiantă, difuză, care devine intolerabilă. Unul din bolnavii lui Head, un preot, se plîngea că pantalonii îi provocau o senzaţie atît de neplăcută, încît era obligat să-i scoată! Şi caracterul plăcut al unei senzaţii este amplificat, răspunsurile emoţionale la audiţiile muzicale dînd naştere la senzaţii excesive într-o parte a corpului. Suprarăspunsul senzorial diferă de hiperestezie, deoarece pragul este deseori crescut, dar o dată ce el este atins, experienţa este excesiv de intensă. Cu privire la sindromul talamic se pot spune puţine lucruri precise. Durerea spontană şi suprarăspunsul prezintă, ca un element comun cu hiperpatia produsă prin tulburări la nivelurile inferioare, o reducere a sensibilităţii tactile şi profunde, paralel cu un răspuns crescut la stimulii dureroşi. Poate există o explicaţie comună în ipoteza că activitatea afectivă a nucleilor liniei mediane este controlată normal cînd nucleul posteroventral este activat.

BIBLIOGRAFIE

1. AMASSIAN V. E. — *J. Neurophysiol.*, 1951, *14* : 433.
2. AMASSIAN V. E. — *J. Neurophysiol.*, 1951, *14* : 445.
3. AMASSIAN V. E. — *Res. Publ. Ass. nerv. ment. Dis.*, 1952, *30* : 371.
4. AMASSIAN V. E. — *J. Neurophysiol.*, 1954, *17* : 39.
5. AMASSIAN V. E. şi DE VITO R. V. — *J. Neurophysiol.*, 1954, *17* : 575.
6. BARD P. — *Harvey Lect.*, 1938, *33* : 143.
7. v. BÉKÉSY G. — *J. acoust. Soc. Amer.*, 1957, *29* : 1059; ibid., 1958, *30* : 399.
8. BORING E. G. — *Sensation and perception in the history of experimental psychology*, New York, D. Appleton-Century Co., 1942.
9. BROOKHART J. M., LIVINGSTON W. K. şi HAUGEN F. P. — *J. Neurophysiol.*, 1953, *16* : 634.
10. CHOW K. L. şi HUTT P. J. — *Brain*, 1953, *76* : 625.
11. CLARK D., HUGHES J. şi GASSER H. S. — *Amer. J. Physiol.*, 1953, *114* : 69.
12. CLARK W. E. LeG. şi BOGGON R. H. — *Phil. Trans.*, 1935, *B224* : 313.
13. COLLINS W. F. şi RANDT C. T. — *J. Neurophysiol.*, 1958, *21* : 345.
14. CRITCHLEY M. — *The parietal lobes*, London, Arnold & Co., 1953.
15. DELGADO J. M. R., ROBERTS W. W. şi MILLER N. E. — *Amer. J. Physiol.*, 1954, *179* : 587.
16. DEVITO (LOGAN) J. — *Study of sensory pathways in monkeys* Ph. D. Thesis, University of Washington, 1954.
17. DOUGLAS W. W. şi RITCHIE J. M. — *J. Physiol.*, 1957, *139* : 385.

18. FOERSTER O. — *Brain*, 1933, *56* : 1.
19. FOERSTER O. — *Bumke u. Foersters Handb. Neurol.*, 1936, *5*.
20. FULTON J. F. — *Physiology of the nervous system*, ed. a 3-a, New York, Oxford University Press, 1949.
21. GARDNER E. D. şi MORIN F. — *Amer. J. Physiol.*, 1953, *174* : 149.
22. GASSER H. S. — *Res. Publ. Ass. nerv. ment. Dis.*, 1943, *23* : 44.
23. HARRISON F. şi CORBIN K. B. — *J. Neurophysiol.*, 1942, *5* : 465.
24. HEAD H. — *Studies in neurology*, London, Oxford, University Press, 1920.
25. HOLMES G. — *Brain*, 1927, *50* : 413.
26. HUNT C. C. — *J. gen. Physiol.*, 1954, *38* : 117.
27. HYNDMAN O. R. şi WOLKIN J. — *Arch. Neurol. Psychiat. (Chicago)*, 1943, *50* : 129.
28. KAHN E. A. şi RAND R. W. — *J. Neurosurg.*, 1952, *9* : 611.
29. KEEGAN J. J. — *Arch. Neurol. Psychiat. (Chicago)*, 1943, *50* : 67.
30. KEEGAN J. J. şi GARNETT F. D. — *Anat. Rec.*, 1948, *102* : 409.
31. LANDAU W. şi BISHOP G. H. — *Arch. Neurol. Psychiat. (Chicago)*, 1953, *69* : 490.
32. LEWIS T. — *Pain*, New York, MacMillan, 1942.
33. LLOYD D. P. C. — *J. Neurophysiol.*, 1943, *6* : 293.
34. LLOYD D. P. C. şi McINTYRE A. K. — *Neurophysiol.*, 1950, *13* : 39.
35. MALIS L. I., PRIBRAM K. H. şi KRUGER L. — *J. Neurophysiol.*, *16* : 161.
36. MELZACK R., STOTLER W. şi LIVINGSTON W. K. — *J. Neurophysiol.*, 1958, *21* : 353.
37. MOUNTCASTLE V. B. — *J. Neurophysiol.*, 1957, *20* : 408.
38. MOUNTCASTLE V. B., COVIAN R. şi HARRISON C. R. — *Res. Publ. Ass. nerv. ment. Dis.*, 1952, *30* : 339.
39. MOUNTCASTLE V. B. şi HENNEMAN E. — *J. Neurophysiol.*, 1949, *12* : 85.
40. MOUNTCASTLE V. B. şi HENNEMAN E. — *J. comp. Neurol.*, 1952, *97* : 409.
41. ORBACH J. şi CHOW K. L. — *J. Neprophysiol.*, 1959, *22* : 195.
42. PEELE T. L. — *J. Neurophysiol.*, 1944, *7* : 269.
43. PENFIELD W. şi RASMUSSEN A. T. — *The cerebral cortex in man : a clinical study of localization of function*, New York, MacMillan, 1950.
44. POCHIN E. E. — *Clin. Sci.*, 1938, *3* : 191.
45. POLOCK L. J. — *J. comp. Neurol.*, 1920, *32* : 357.
46. RANSON S. W., DROEGEMUELLER W. H., DAVENPORT H. K. şi FISHER C. — *Res. Publ. Ass. nerv. ment. Dis.*, 1935, *15* : 3.
47. ROSE J. E. şi MOUNTCASTLE V. B. — Capitolul al 17-lea în *Handbook of physiology*. Partea I. Neurophysiology, vol. I. J. Field, ed. Baltimore, Williams & Wilkins, 1959.
48. RUCH T. C. — Capitolul al 19-lea în : Fulton J. F. *Physiology of the nervous system*, ed. a 3-a New York, Oxford University Press, 1949.
49. RUCH T. C. — Capitolul al 4-lea în : Stevens S. S. *Handbook of experimental psychology*, New York, John Wiley & Sons, 1951.
50. RUCH T. C., FULTON J. F. şi GERMAN W. J. — *Arch. Neurol. Psychiat. (Chicago)*, 1938, *39* : 919.
51. RUCH T. C., PATTON H. D. şi AMASSIAN V. E. — *Res. Publ. Ass. nerv. ment. Dis.*, 1952, *30* : 403.
52. SHERRINGTON C. S. — *Phil. Trans.*, 1898, *B190* : 45.
53. SJÖQVIST O. şi WEINSTEIN E. A. — *J. Neurophysiol.*, 1942, *5* : 69.
54. SPIEGEL E. A., KLETZKIN M. şi SZEKELY E. G. — *J. Neuropath.*, 1954, *13* : 212.
55. STEIN M. H. şi WORTIS H. — *Arch. Neurol. Psychiat. (Chicago)*, 1941, *46* : 471.
56. STEIN M. H., WORTIS H. şi JOLLIFFE N. — *Arch. Neurol. Psychiat. (Chicago)*, 1941, *46* : 464.
57. TOWE A. L. şi AMASSIAN V. E. — *J. Neurophysiol.*, 1958, *21* : 292.
58. TROTTER W. şi DAVIES H. M. — *J. psychol. Neurol. (Lpz.)*, 1913, 20, Ergänzungsheft *2* : 102.
59. WALKER A. E. — *The primate thalamus*, Chicago, University of Chicago Press, 1938.

60. WALKER A. E. — *J. Neurophysiol.*, 1939, *2* : 234.
61. WALKER A. E. — *Res. Publ. Ass. nerv. ment. Dis.*, 1943, *23* : 63.
62. WALSHE F. M. R. — *Brain*, 1942, *65* : 48.
63. WEDDELL G., GUTTMANN N. şi GUTTMANN E. — *J. Neurol. Psychiat.*, 1941, N. S. *4* : 206.
64. WHITE J. C. — *Arch. Neurol. Psychiat. (Chicago)*, 1954, *71* : 1.
65. WHITE J. C. şi SWEET W. H. — *Pain. Its mechanisms and neurosurgical control*, Springfield, Ill., C. C. Thomas, 1955, XXIV, 736 p.
66. WHITE J. C., SWEET W. H., HAWKINS R. şi NILGES R. G. — *Brain*, 1950, *73* : 346.
67. WOOSLEY C. N. şi FAIRMAN D. — *Surgery*, 1946, *19* : 684.
68. WOOSLEY C. N., MARSHALL W. H. şi BARD P. — *Jons Hopk. Hosp. Bull.*, 1942, *70* : 399.
69. ZOTTERMAN Y. — *J. Physiol.*, 1939, *95* : 1.

Capitolul al 15-lea

Fiziopatologia durerii

Theodore C. Ruch

Caracteristicile durerii
Localizarea, proiecţia şi referirea durerii
Hiperalgezia cutanată
Hiperalgezia locală sau primară
Hiperalgezia secundară
Teoria periferică
Teoriile centrale
Pruritul

Durerea profundă

Excitanţii adecvaţi ai durerii profunde
Cauzele contracţiei musculare susţinute
Durerea musculară în stările de anxietate
Durerea musculară referită

Durerea viscerală şi durerea referită

Durerea viscerală
Tipurile de durere viscerală
Durerea parietală nereferită
Durerea parietală referită
Durerea viscerală referită
Durerea viscerală nereferită (durerea splanhnică)
Durerea referită
Referirea prin obişnuinţă
Mecanismul durerii referite
Teoria de convergenţă-proiecţie
Contractura şi hipersensibilitatea profundă
Aplicaţii specifice
Durerea gastrointestinală prin distensie
Pirozis
Gastralgia
Durerea în ulcerul peptic
Apendicita
Durerea colecistică
Reacţia la durere în opoziţie cu percepţia durerii.

În cele două capitole anterioare, s-a pus accentul pe fiziologia patologică a durerii, care apare în tulburările sistemului nervos. Capitolul prezent va trata despre durerea care ia naştere în urma unor procese patologice periferice: durerea viscerală, durerea musculară şi articulară şi hiperalgezia cutanată. Într-un anumit sens, orice durere este patologică, dar aceste forme ale durerii sînt patologice în mod special. Acest capitol va trata de asemenea despre mecanismele fiziologice implicate în stările dureroase psihosomatice.

Caracteristicile durerii. Durerea este adesea descrisă ca înţepătoare, lancinantă, sfîşietoare, usturătoare, arzătoare sau pulsatilă. Aceste descrieri reflectă durata senzaţiei sau o identifică cu un agent care a provocat o astfel de durere în trecut. Numeroşi agenţi (înţeparea, ciupirea, tracţiunea unui fir de păr, căldura, curentul electric etc.) produc dureri „înţepătoare", care nu pot fi distinse între ele atunci cînd agenţii provocatori sînt aplicaţi într-o zonă foarte restrînsă un scurt interval de timp [27]. Aceiaşi excitanţi, atunci cînd sînt aplicaţi un interval de timp prelungit, produc o durere „arzătoare", chiar dacă nu este implicată căldura. Ceea ce Lewis [26] a numit curba timp-intensitate a durerii face ca durerile să pară diferite şi adesea sugerează o origine posibilă. Înţepătura unui ac produce o durere fulgerătoare. Coliziunea undei pulsatile cu organele sensibile la durere va produce o durere pulsatilă etc. Fig. 203 dă exemple suplimentare.

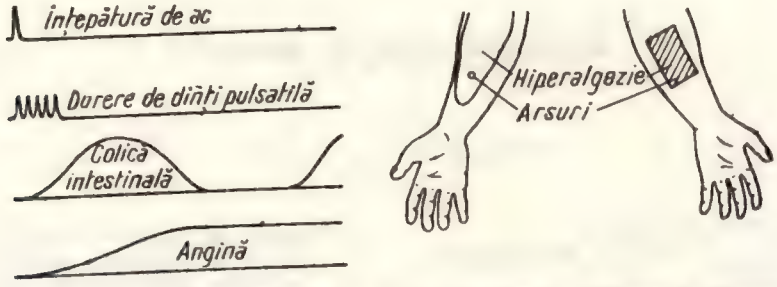


Fig. 203. — *Stînga:* curbele timp-intensitate *(abscisa: timpul, ordonata:* intensitatea durerii) ale unor forme obişnuite de durere. (Din Lewis, *Pain,* New-York, Macmillan 1952). *Dreapta:* antebraţul din dreapta ilustrează o hiperalgezie primară limitată la zona arsurii; antebraţul din stînga ilustrează o hiperalgezie secundară care se extinde destul de mult dincolo de zona arsurii. (Din Hardy şi colab., *J. clin. Invest.,* 1950, *29*: 115).

Durerea ascuţită provocată în piele este numită „vie". O durere grea, difuză, continuă, din stratul mai profund al pielii sau de la receptorii subiacenţi, cum este cea provocată prin ciupirea zonei ţesutului dintre degete, este numită „surdă". Răspunsurile autonome la durerea profundă şi viscerală — transpiraţie, greaţă, scăderea tensiunii arteriale, care fac ca durerea să producă greaţă, diferă de răspunsurile la durerea cutanată. Astfel durerea este un fenomen prezentînd variaţii în calitate şi desfăşurare în timp, în funcţie de modul în care este provocată.

Localizarea, proiecţia şi referirea durerii. Aceşti termeni sînt înrudiţi, dar nu trebuie utilizaţi fără discernămînt. Noţiunea fundamentală este proiecţia (capitolul al 13-lea), un proces psihologic care face ca senzaţia să pară a veni dintr-o regiune oarecare a corpului sau din lumea externă. *Localizarea* (topognozia) reflectă mici erori întîmplătoare în proiecţia senzaţiei în piele (fig. 204). Claritatea şi întinderea proiecţiei pot varia. Durerea profundă şi cea viscerală sînt descrise adesea ca fiind difuze şi vag localizate. Termenul de *durere patologică proiectată* descrie în mod corect faptul că impulsurile iniţiate de-a lungul căii pentru durere în orice punct de la nerv la cortex dau naştere unei senzaţii proiectate în regiunea periferică iner-

vată de organele terminale ale acestei căi. Astfel, durerea produsă de hernia unui disc intervertebral este proiectată şi nu referită. (De notat că elementul patologic îl constituie excitantul; proiecţia este normală şi numai creierul a fost înşelat). *Durerea referită* este durerea proiectată într-o zonă îndepărtată faţă de punctul de excitare al organului terminal şi, în general, superficială faţă de acest punct. Durerea referită poate fi descrisă ca o eroare sistematică a proiecţiei durerii; exemple vor fi date mai jos.

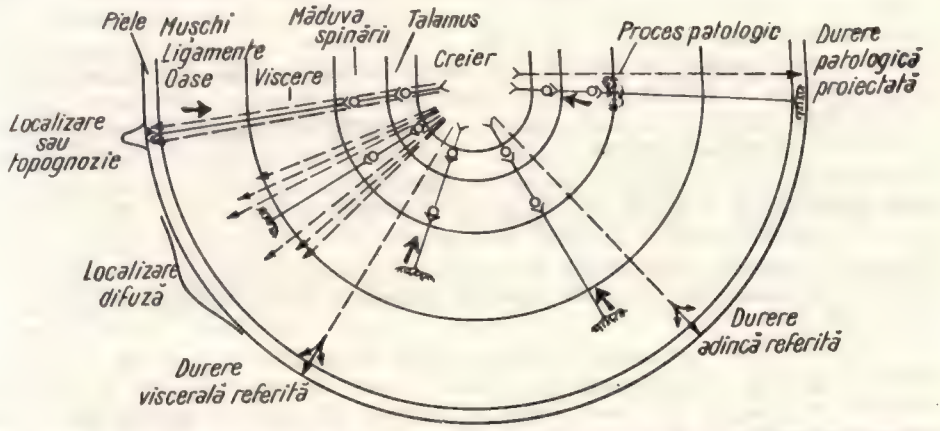


Fig. 204. — Reprezentare foarte schematică a proiecţiei durerii în puncte situate la distanţă de excitantul real. A se observa că locul de unde pare a veni durerea (proiecţie) poate fi incorect în raport cu două dimensiuni — profunzimea şi distanţa.

Hiperalgezia cutanată. În multe stări patologice ale pielii, contacte inofensive uşoare, în mod normal nedureroase, ca frecarea exercitată de îmbrăcăminte, produc durere. Adeseori, durerea este o senzaţie deosebit de intensă, neplăcută, arzătoare, difuză, vag localizată, sau prelungită. Această stare, numită *hiperalgezie*, poate fi produsă de un mare număr de agenţi (căldură, rosătură, raze ultraviolete, degerare etc.). Se pare că există, după toate aparenţele, două forme de hiperalgezie. *În hiperalgezia locală sau primară*, pragul este coborît şi răspunsul este intens, dar normal din punct de vedere calitativ. *În hiperalgezia secundară*, pragul este în mod real *ridicat*, dar răspunsul, o dată produs, este cu totul neplăcut. Acest fenomen se extinde destul de mult dincolo de aria lezată.

Hiperalgezia locală sau primară *. Deşi se ştie din experienţa obişnuită că, după cîteva ore de la producerea unei leziuni, pielea se înroşeşte şi devine hipersensibilă la durere, totuşi abia în 1933 s-a făcut un studiu mai mare asupra acestui fenomen [27]. Durerea care provine dintr-o excitare de scurtă durată a unei zone de hiperalgezie are caracter de arsură. Ea se transformă în durere reală, atunci cînd zona este încălzită. Răcirea reduce hiperalgezia.

---

* „Hiperalgezie primară" este un termen sugerat de Hardy şi colab. [15]. Lewis [26] vorbeşte despre „eritralgie", pentru a scoate în evidenţă înroşirea locală care însoţeşte fenomenul.

Deoarece starea hiperalgezică se dezvoltă după un interval de timp în care nu există durere, Lewis şi Hess [27] au tras concluzia că ea nu este produsă printr-o leziune persistentă a terminaţiilor nervoase datînd din perioada traumatismului. Echlin şi Propper [12] au demonstrat că, la baza hiperalgeziei, stau fenomene legate de organele de simţ. Ei au aplicat excitanţi egali asupra pielii de broască intacte şi zgîriate şi au înregistrat în nervii cutanaţi impulsurile conduse în mod lent, tipice pentru durere, care luau naştere. După zgîriere, excitantul a produs mai multe impulsuri, iar pragul a fost mai scăzut. În cazul leziunilor mai mici, hiperalgezia este limitată la zona traumatizată (fig. 203), dar cînd leziunea este mai mare, ea se extinde puţin în mod gradat, în special de-a lungul canalelor limfatice. Acest aspect ar proveni de la difuziunea unei substanţe care produce atît durere, cît şi vasodilataţie, care constituie o parte a procesului inflamator. Histamina este o astfel de substanţă. Lewis şi Hess [27] au crezut că o altă substanţă neidentificată încă este implicată, deoarece hiperalgezia nu este asociată cu pruritul, principalul răspuns la histamina injectată intradermic [4]. Dacă, după cum sugerează Bishop [5], pruritul este produs printr-o excitare slabă a fibrelor pentru durere, aceasta nu constituie o obiecţie serioasă şi Rosenthal a adus multe dovezi în sprijinul tezei că histamina este mediator chimic pentru durere [37, 38].

Hiperalgezia secundară *. Hiperalgezia secundară a fost de asemenea studiată pentru prima oară de Lewis, care a observat că o excitare electrică prelungită produce, după un interval în care nu există durere, o durere cutanată şi o roşeaţă care se întinde 5—7 cm dincolo de punctul de excitare (fig. 203). Caracteristicile principale care deosebesc hiperalgezia secundară de cea primară sînt: 1) zona dureroasă se întinde cu mult dincolo de marginile iritaţiei, în pielea nelezată; 2) forma secundară nu durează niciodată mai mult de 48 de ore, pe cînd hiperalgezia primară poate dura multe zile; 3) pragul e numai aparent mai mic în hiperalgezia secundară, deoarece răspunsul subiectiv este mult amplificat [16]; 4) hiperalgezia secundară se întinde dincolo de zona de înroşire (eritem), pe cînd în hiperalgezia primară, durerea şi fenomenele vasculare sînt în mod obişnuit concomitente, cel puţin în faza iniţială.

Teoria periferică. Pentru a explica hiperalgezia, Lewis a postulat un aşa-numit sistem nervos „nocifensor", care nu a fost demonstrat din punct de vedere anatomic. Unii explică hiperalgezia printr-un reflex axonic similar cu cel responsabil pentru înroşirea pielii (capitolul al 34-lea). Impulsurile care străbat o fibră pentru durere ating un punct de dicotomie şi se reîntorc spre periferie printr-o ramură care, la rîndul ei, liberează o substanţă chimică care produce o vasodilatare locală şi sensibilizează terminaţiile pentru durere învecinate. Un astfel de fenomen s-ar putea extinde dincolo de distribuţia unei unităţi senzoriale.

Pe cînd producerea hiperalgeziei la om prin excitarea antidromică a nervilor periferici era pusă în discuţie [16], Habgood [15] a demonstrat liberarea unei substanţe chimice prin excitarea antidromică a nervului cutanat al broaştei. El a aşezat două bucăţi de piele de broască, fiecare avînd cîte un nerv cutanat ataşat, astfel încît părţile inferioare ale bucăţilor de piele se găseau în contact

* Termenul de „hiperpatie" este preferabil celui de „hiperalgezie", deoarece el scoate în evidenţă natura subiectivă a modificării, lăsînd termenul de „hiperalgezie" să reflecte scăderea pragului.

şi cei doi nervi erau disponibili pentru excitare şi înregistrare (fig. 205). Cînd un nerv a fost excitat antidromic, descărcarea dromică produsă în celălalt nerv de un excitant standard aplicat pe bucata sa de piele s-a intensificat (sensibilizare). Adesea se produce o descărcare reală în cel de-al doilea nerv (descărcare indusă). Sensibilizarea şi descărcarea indusă se produceau de asemenea şi în cursul excitării şi înregistrării în ramurile nervoase învecinate. Ca şi la om, fibrele nervoase cutanate ale broaştei au în piele ramificaţii care se întreţes (fig. 205). Analiza farmacologică a sugerat că histamina (nu acetilcolina) este agentul chimic implicat.

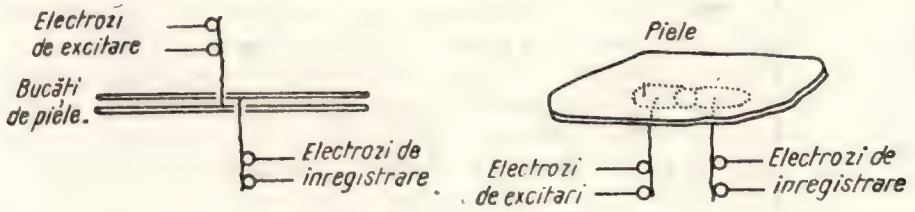


Fig. 205. — Preparat cutanat dublu (stînga) şi preparat nervos dublu (dreapta), utilizate pentru a demonstra liberarea unei substanţe chimice prin excitarea antidromică a unui nerv cutanat. (Din Habgood, *J. Physiol.*, 1950, *111* : 195).

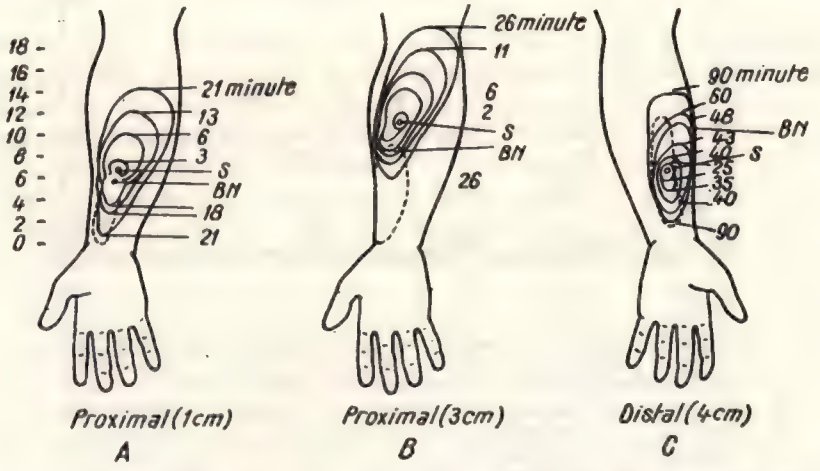


Fig. 206. — Dezvoltarea unei hiperalgezii secundare, arătată prin linii continue concentrice, atunci cînd un nerv cutanat este excitat în punctul S proximal (A, B) şi distal (C) faţă de un blocaj nervos (BN). Liniile întrerupte marchează zona de anestezie, care se presupune că se datorează leziunii nervoase. Cifrele dau viteza de dezvoltare şi extindere a hiperalgeziei. (Din Hardy şi colab., *J. clin. Invest.*, 1950, *29* : 115).

Teoriile centrale. Hardy şi colab. [16] au excitat un nerv *proximal* în raport cu un blocaj cu procaină. Ei au obţinut hiperalgezia cel mai adesea proximal în raport cu acest blocaj (fig. 206) şi nu la un nivel inferior, aşa cum a constatat Lewis [26]. Înţepături repetate în zona de hiperalgezie au produs o contractare a marginilor ei, fenomen care sugerează o inhibiţie centrală. După ce acţiunea de înţepare a încetat, zona s-a extins din nou.

De aceea Hardy şi colaboratorii săi au tras concluzia că hiperalgezia secundară se produce din cauză că un baraj de impulsuri din zona lezată facilitează central căile aferente din suprafeţele cutanate alăturate. Ei au postulat un sistem interneural între neuronii de ordinul întîi pentru durere şi fibrele căii spinotalamice. Totuşi acest sistem nu a fost demonstrat, nici din punct de vedere anatomic şi nici din punct de vedere fiziologic. Nu este înţelept să se postuleze existenţa unor fibre pentru a se explica orice feno-

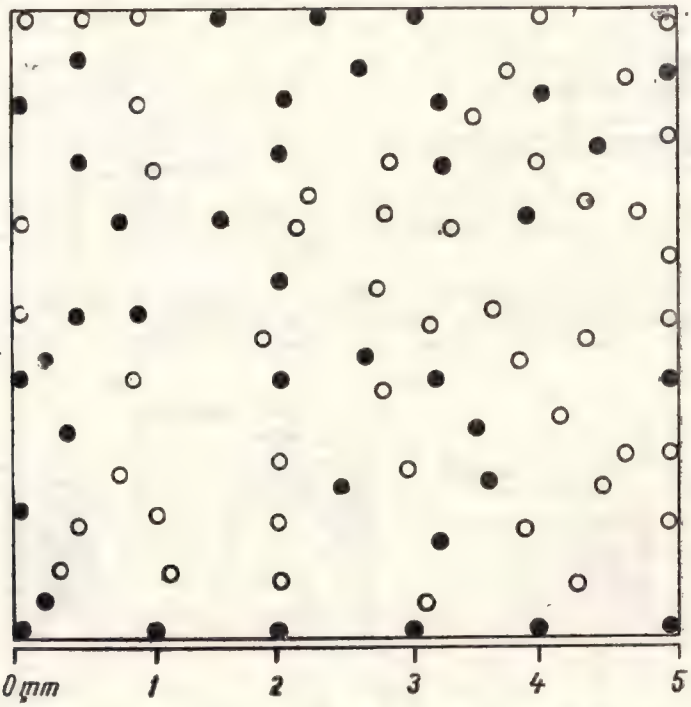


Fig. 207. — Schema punctelor de prurit pe suprafaţa flexoare a încheieturii mîinii. Cercurile pline: puncte în care pruritul a fost raportat. *Cercurile goale:* zone în care pruritul nu a fost resimţit. Excitantul: pulsaţii de 5 milisec. ale unei unde rectangulare; frecvenţa: 25 de impulsuri/sec.; intensitatea: 1,5 V. (După Shelley şi Arthur, *Arch. Derm. (Chicago)*, 1957, *76*: 296).

men fiziologic, iar o dicotomizare a neuronilor de ordinul întîi ar părea să facă ca astfel de interneuroni să nu fie necesari. Este foarte posibil ca hiperalgezia să poată fi explicată în acelaşi mod ca durerea referită, discutată în mod amănunţit mai jos (vezi fig. 213). De asemenea, punctul de interacţiune se poate găsi mai curînd în talamus sau cortex decît în măduva spinării.

Pruritul. Pruritul rivalizează cu durerea în ceea ce priveşte neplăcerile pe care le cauzează. După Rothman [39], pruritul este un tip temporal de durere, care tinde să succeadă excitanţilor, ca o postacţiune. Bishop [5] a produs prurit aplicînd cu ajutorul unor electrozi, care nu atingeau în întregime pielea, şocuri repetate de „scîntei", fiecare excitant fiind prea slab pentru a fi prin el însuşi simţit. După cum se arată în fig. 207, distribuţia

pruritului este punctiformă; acest lucru este adevărat, atît pentru pruritul produs prin mijloace chimice [40], cît şi pentru cel produs prin excitare electrică şi mecanică [5, 6, 41]. În disociaţiile senzoriale, rezultate din leziuni sau operaţii neurologice, durerea şi pruritul dispar împreună. Pruritul dispare în întregime în cazurile de analgezie totală, dar nu este influenţat în cazurile de anestezie tactilă [4]. După Zotterman [55], impulsurile care stau la baza pruritului sînt conduse prin fibrele C, deoarece numai acestea continuă să se descarce în perioada de timp consecutivă excitării, perioadă în care apare pruritul. Existenţa unei perioade latente pentru pruritul care se produce consecutiv excitării mecanice este compatibilă cu acest punct de vedere [41].

Pruritul este explicat prin liberarea unei substanţe chimice, posibil histamina, care excită terminaţiile nervoase. Histamina injectată în piele provoacă în mod cert un prurit intens, iar histamina este eliberată în piele de acele tipuri de leziuni care produc pruritul (leziunea mecanică, excitarea electrică, eritemul solar). Arthur şi Shelley [2, 40, 41] afirmă că, spre deosebire de histamină, proteinaza produce cu promptitudine un prurit susţinut, fără apariţia evidentă a altor leziuni tisulare mari.

Durerea profundă

Impulsurile care stau la baza durerii profunde îşi au originea în muşchi, tendoane şi articulaţii şi, cu excepţii ocazionale, traversează ramurile musculare ale nervilor micşti. Sub aspect calitativ, durerea profundă este înăbuşită, chinuitoare sau sfredelitoare. Ea pare a veni dintr-un strat inferior celui cutanat, dar localizarea ei este dificilă întrucît tinde să iradieze. Durerea profundă, este însoţită de un răspuns autonom definit şi este deosebit de neplăcută, chiar producătoare de greaţă. Structurile profunde variază în ceea ce priveşte sensibilitatea. După Inman şi Saunders [21], periostul are pragul cel mai scăzut pentru substanţele chimice iritante, urmat în ordinea crescîndă a pragurilor de ligamente, capsule fibroase articulare, tendoane, fascii şi corp muscular. Feindel şi colab. [13] au aplicat procedeul de colorare cu albastru de metilen la plexurile fibrelor pentru durerea profundă. Fibrele denudate, subţiri, mărgelate, cum sînt cele din piele, formează reţele cu densităţi variabile, fiind cele mai rare în septurile de ţesut conjunctiv ale muşchilor, mai dense în fascii şi cele mai dense în periost. Densitatea inervării pare deci a concorda cu sensibilitatea structurilor.

Excitanţii adecvaţi ai durerii profunde. Forţele mecanice excită terminaţiile profunde pentru durere. După traume sau infecţii, acestea devin atît de sensibile, încît cea mai uşoară atingere sau mişcare poate fi supărătoare. Aceste terminaţii sînt de asemenea sensibile faţă de substanţele chimice utilizate în mod experimental, sau care se găsesc în corp. O contracţie continuă prelungită a muşchilor, ca în cazul folosirii depărtătoarelor chirurgicale, produce o durere musculară, iar muşchii devin foarte sensibili la durere. Contracţia ritmică, ca cea din timpul mersului sau contracţia susţinută, întreruptă la intervale dese, nu produce durere, afară numai dacă muşchiul este ischemic. Durerea care rezultă din activitatea muşchiului is-

chemic este denumită angor, dacă se produce în cord şi claudicaţie intermitentă dacă apare la membrul inferior *.

Analiza experimentală a lui Lewis [26] asupra durerii musculare este una din părţile clasice ale fiziologiei umane. Ea ilustrează cît de mult se poate realiza cu un echipament minim, dar cu ajutorul unei observaţii minuţioase şi raţionamentului. El a solicitat un subiect să strîngă un ergograf cu o frecvenţă de o dată pe secundă. Cînd circulaţia antebraţului a fost oprită, prin manşeta umflată a unui sfigmomanometru, aplicată în jurul părţii superioare a braţului, exerciţiul standard a produs o durere în 24 pînă la 45 de secunde, care a devenit intensă în 60 pînă la 90 de secunde. Tensiu-

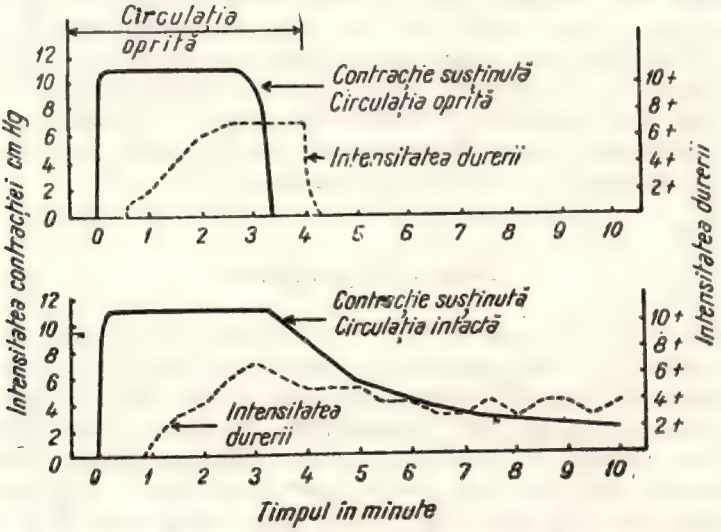


Fig. 208. — Desfăşurarea în timp a contracţiei musculare susţinute şi a durerii care rezultă, cînd circulaţia este oprită şi cînd ea este intactă. În ambele experienţe, contracţia a fost menţinută atît timp cît a fost posibil. (Din Dorpat, *Mechanisms of muscle pain*, teză de doctorat în medicină, University of Washington School of Medicine, 1952).

nea musculară nu este cauza directă a unei astfel de dureri, deoarece durerea este continuă, în timp ce contracţiile sînt intermitente. În condiţii standard, momentul debutului durerii este remarcabil de constant, ca şi cel al debutului claudicaţiei la un bolnav. Cînd exerciţiul este oprit, dar ocluzia este menţinută, durerea continuă nediminuată (fig. 208). Cînd sîngele circulă din nou în membru, durerea dispare în cîteva secunde. Deoarece excitantul dureros pare a fi „depozitat", Lewis şi colaboratorii săi au tras concluzia că excitantul este o substanţă chimică care rezultă din procesul de contracţie.

Această substanţă pare a fi eliminată din muşchi mai curînd prin metabolism decît printr-o descompunere în sînge. Circulaţia intactă nu previne dezvoltarea durerii musculare în timpul unei contracţii susţinute (fig. 208)

* „Angor" este un cuvînt latin, care se referă la senzaţia de contracţie sufocantă care însoţeşte durerea din cord. „Claudicaţie" se referă la şchiopătatul care însoţeşte durerea.

sau în timpul unei contracții ritmice, cînd sîngele este insuficient oxigenat. Totuși lipsa de oxigen în sine nu constituie probabil excitantul pentru durere direct și suficient [17].

Lewis a dat numele de „factor P" metabolitului ipotetic. Se pare că acesta este un produs normal al metabolismului muscular, atît în stare de repaus, cît și în activitate și că excită terminațiile pentru durere numai cînd este acumulat în cantități destul de mari. Exercițiul facilitează această acumulare, deoarece el provoacă o activitate metabolică mai intensă și astfel, o eliberare sporită de factor P. De exemplu, dacă un mușchi care are circulația sanguină întreruptă este solicitat, dar nu pînă la punctul de a se produce o durere, oprirea în continuare a circulației sanguine în mușchiul în stare de repaus va produce în cele din urmă o senzație de durere [33]. Pentru ca durerea să înceteze, este necesar numai ca factorul P să aibă o concentrație sub nivelul pragului critic, și nu ca el să fie complet eliminat din mușchi. Dacă un mușchi efectuează un travaliu măsurat pînă ce începe durerea și se repauzează numai pînă cînd durerea încetează, înainte de repetarea experienței, la testare, intervalul de timp pînă la debutul durerii este mult mai scurt [26]. Aceasta înseamnă că factorul P, produs în cursul celei de-a doua probe, este adăugat la o acumulare care a rămas de la prima testare, chiar dacă durerea provocată prin prima testare a încetat.

Dintre numeroșii agenți care pot constitui factorul P (anoxia, modificările de pH, acidul lactic, potasiul, histamina), potasiul este acela care, după părerea lui Dorpat [11], îndeplinește în modul cel mai probabil acest rol. Atît activitatea, cît și ischemia liberează potasiul din fibra musculară, iar o injecție intraarterială cu potasiu provoacă în mușchi o durere gravă, asemănătoare cu durerea musculară ischemică.

Proprietatea de a produce durere a contracției musculare susținute prezintă o importanță deosebită, deoarece numeroase senzații dureroase și suferințe din bolile organice și stările de anxietate provin din ea. Mecanismul care stă la bază este probabil fluxul sanguin diminuat prin compresiunea vaselor sanguine din mușchi [11]. Temperatura musculară *descrește* la începutul exercițiului, probabil din cauză că sîngele, care este mai cald decît brațul, este împiedicat să pătrundă în el.

Cauzele contracției musculare susținute. Contracțiile susținute ale mușchiului scheletal, capabile să producă durere, pot proveni din centrii superiori sau din reflexele aferenților somatici sau viscerali. Astfel de reflexe sînt importante: 1) ca semne diagnostice (semnul Kernig, redoarea cefei în iritația meningiană, contractura abdominală din apendicită) și 2) ca surse secundare de durere și indispoziție.

Impulsurile nociceptive, produse experimental într-un focar restrîns din regiunea capului, dau adesea naștere unei dureri limitate și localizate față de focarul de traumatizare și de asemenea unei a doua dureri, mai generalizate („cefalee"). În conformitate cu analiza ce urmează, cea de-a doua durere provine din tensiunea mușchilor cervicali [42]. O singură injecție de 0,6 ml soluție salină 6% în mușchiul temporal drept a produs o durere locală intensă însoțită de transpirație, salivare, lăcrimare, greață și contracția mușchilor temporali și cervicali. Totuși, această injecție nu a provocat nici o tulburare în regiunea cervicală. Injecții suplimentare au fost administrate mai înainte ca durerea din mușchiul temporal să fi încetat. Durerea în regiunea cervicală a apărut după a doua injecție și a crescut cu fiecare injecție ulterioară. La sfîrșitul unui interval de 40 de minute, durerea din regiunea cervicală a fost evaluată la aproape jumătate din intensitatea durerii locale. Cu alți excitanți — o substanță iritantă injectată în

sacul conjunctival sau activitatea excesivă a mușchiului ocular drept extern pentru a învinge tendința către o vedere dublă, datorită unei prisme verticale așezată înaintea unui ochi — durerea din regiunea cervicală a persistat, iar pentru ultimul caz a depășit durerea locală (frontală) (fig. 209). Durerea din regiunea cervicală a fost prompt potolită prin masaj. Nu se știe în ce măsură producerea contracției musculare reflexe se datorește unei modificări în cîmpurile de interneuroni ale măduvei spinării, deoarece nu s-a făcut nici o demonstrație experimentală evidentă a unor astfel de efecte durabile de facilitare. Contracția musculară se poate datora unui cerc vicios: durere profundă — contracție reflexă susținută — durere profundă — contracție reflexă — etc. Succesul unor procedee particulare ca tratamentele osteopatice, jeturile de clorură de etil, injectarea de procaină în zonele de declanșare poate depinde de întreruperea acestui cerc vicios.

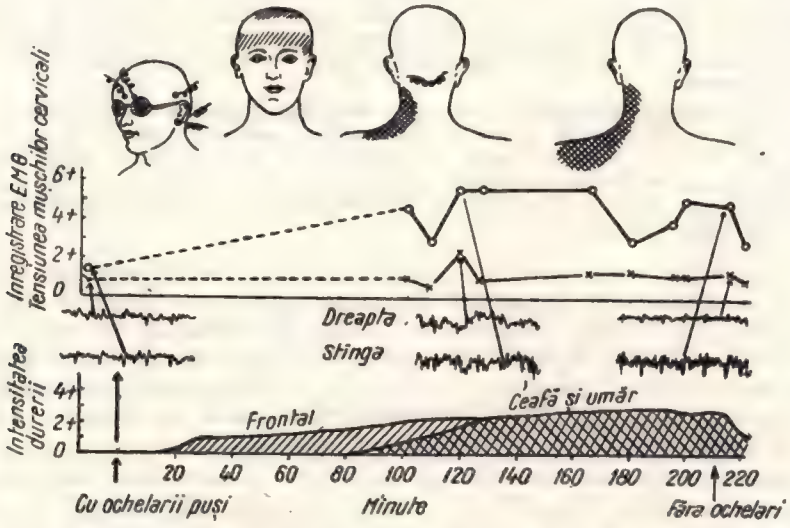


Fig. 209. — Distribuția și variația în funcție de timp a intensității tensiunii musculare și durerii, provocate prin contracția susținută a mușchiului ocular drept extern, datorită unei prisme verticale plasate în fața ochiului stîng. A se nota că durerea cervicală, precum și tensiunea musculară, în înregistrarea medie, sînt în această parte. Depresiunile din înregistrarea superioară EMG se datoresc unor mișcări involuntare ale capului și gîtului. (Din Simons și colab., *Res. Publ. Ass. nerv. ment. Dis.*, 1943, 23: 228).

Durerea musculară în stările de anxietate. S-a constatat că cefaleea, asociată cu o tulburare emoțională ușoară, ca cea produsă de o activitate nepotrivită, este însoțită de tensiunea mușchilor gîtului și epicranieni care dispare împreună cu durerea, după tratamentul psihiatric și terapia medicamentoasă [42]. Holmes și Wolff [19] cred că în multe cazuri de durere din regiunea dorsală disfuncția locală este minimală, iar tensiunea musculară, produsă de tensiunea emoțională, este cauza *durerii secundare* din regiunea dorsală. Tensiunea musculară a putut fi produsă cu ușurință prin provocarea unei stări de ostilitate a bolnavului și a putut fi înlăturată printr-un tratament psihic adecvat. Astfel contracția musculară susținută care pro-

duce durerea se reduce la un tip familiar, reprezentînd o descărcare reflexă segmentară şi facilitarea acestui reflex la nivelul creierului.

Durerea musculară referită. Printr-un mecanism complet diferit de cel care acţionează în durerea secundară, excitanţii care provin dintr-un focar limitat situat în muşchi pot da naştere unei dureri care pare a proveni din puncte care se găsesc la distanţă de punctul de excitare. Pe scurt, durerea musculară prezintă fenomenul de durere referită în acelaşi mod ca durerea viscerală (vezi mai jos). Lewis şi Kellgren [28] au injectat cantităţi mici de soluţie salină 5%, care este extrem de iritantă, în structurile profunde (fig. 210). Localizarea durerii produse a fost destul de precisă cînd injecţiile au fost administrate în fascie sau în tendoanele care se găsesc în apro-

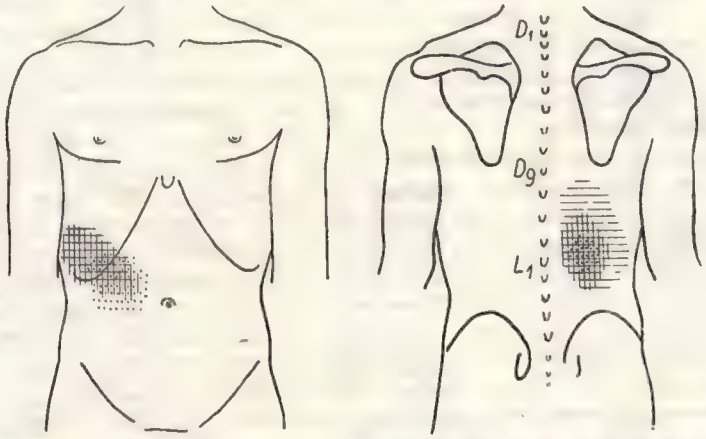


Fig. 210. — Referirea durerii profunde produse prin injecţii cu soluţie salină hipertonică în trei muşchi inervaţi cu fibre pentru durere din D_9: muşchiul *multifidus (linii orizontale),* intercostali *(linii verticale)* şi *rectus abdominalis (puncte).* (Din Kellgren, *Clin. Sci.*, 1938, *3*: 175).

piere de suprafaţă, precum şi în periostul oaselor superficiale, cum este de exemplu tibia. Durerea din aceleaşi feluri de structuri situate profund, precum şi durerea din corpul unui muşchi, au fost difuze şi au fost adesea referite la o zonă îndepărtată a suprafeţei pielii, într-un mod regulat reproductibil (fig. 210). Durerea somatică profundă a fost referită la dermatoamele inervate de rădăcinile posterioare care conduc impulsuri pentru durere din muşchiul excitat. Kellgren [23] a demonstrat în mod sistematic referirea segmentară a durerii prin injectarea în mod succesiv de soluţie salină hipertonică în ligamentele interspinale succesive. Durerea referită în cazul excitării muşchilor profunzi este însoţită de rigiditatea şi hipersensibilitatea muşchilor, iar pielea poate deveni hiperestezică.

Aceste rezultate au fost criticate de Sinclair şi colab. [43], care au susţinut că soluţia salină a ajuns la trunchiurile nervoase, ceea ce ar face ca durerea să fie mai de grabă proiectată decît referită. Totuşi Kellgren [24] a arătat că este extrem de dificil de excitat trunchiurile nervoase (spre deosebire de terminaţiile nervoase), prin injectarea de soluţie salină şi că atunci cînd acul pătrunde în mod real în trunchiul nervos, durerea este cu totul diferită. Alte exemple de durere profundă referită vor fi prezentate în subcapitolele următoare.

Durerea viscerală şi durerea referită

După Langley, neuroanatomiştii definesc sistemul nervos simpatic ca un sistem eferent. Langley era cu totul conştient de faptul că nervii simpatici şi ramurile albe servesc la conducerea fibrelor senzoriale cu originea în viscere. El a preferat să-i „excludă prin definiţie", deoarece cu excepţia originii, ei se aseamănă cu aferenţii somatici obişnuiţi, în timp ce eferenţii simpatici se deosebesc de eferenţii somatici printr-o sinapsă periferică. Din cauză că chirurgia autonomă este utilizată într-o măsură mare pentru combaterea durerii, tendinţa modernă este de a schimba definiţia lui Langley şi de a vorbi despre aferenţi „simpatici", „autonomi" sau, şi mai bine, de *aferenţi „viscerali"*. Impulsurile pentru durere, iniţiate în cavităţile abdominală şi toracică, pot ajunge la sistemul nervos central prin trei căi: 1) nervii parasimpatici, 2) nervii simpatici, 3) nervii somatici care inervează peretele corpului şi diafragma. Ultima dintre aceste căi face din senzaţia viscerală o problemă oarecum mai mare decît inervarea aferentă autonomă.

Durerea viscerală [26, 31, 48]. Chirurgii care operează cu anestezie locală au remarcat că organele viscerale pot fi palpate şi chiar secţionate, strivite sau arse fără ca să se producă nici o senzaţie, atît timp cît se evită tracţiunea mezenterului şi excitarea peretelui corpului. Este o realitate că viscerele sînt foarte puţin inervate. Totuşi Kinsella [25] a arătat că o presiune manuală largă şi fermă, aplicată pe apendice, produce durere în timp ce excitanţi limitaţi care afectează numai un număr mic de fibre din inervaţia rară sînt lipsiţi de eficacitate. Dacă se ia în consideraţie principiul excitantului adecvat al fibrelor pentru durere şi faptul că stările patologice pot coborî pragul, viscerele sînt în mod indiscutabil sensibile. Viscerele nu sînt în mod normal expuse formelor de excitare care sînt adecvate pentru receptorii cutanaţi şi de aceea nu şi-au dezvoltat o sensibilitate faţă de ele. Excitanţi adecvaţi pentru aferenţii viscerali sînt cei care provin din propria lor vecinătate şi în special din activitatea şi stările lor patologice. Astfel de excitanţi adecvaţi includ: 1) o distensie bruscă împotriva unei rezistenţe; 2) spasme sau contracţii puternice în special cînd sînt însoţite de ischemie; 3) iritanţi chimici şi 4) excitarea mecanică, mai ales cînd organul este hiperemic (stomacul). Durerea datorită unei astfel de excitări nu se datoreşte, aşa cum se susţine adeseori, unei tracţiuni a mezenterului. După toate probabilităţile, contracţiile normale şi relaxările organelor viscerale nu produc, după cum se pare, descărcările fibrelor pentru durere, deşi activităţile normale pot deveni dureroase, atunci cînd irigarea sanguină este necorespunzătoare.

Majoritatea reflexelor viscerale şi senzaţiilor organice sînt deservite de aferenţii din nervii parasimpatici (vezi capitolul al 16-lea), dar *impulsurile care deservesc durerea viscerală sînt conduse mai cu seamă de nervii simpatici.* Excepţiile principale la această regulă, dată mai jos în mod amănunţit, se găsesc în regiunile pelviene, în esofag şi trahee. Deoarece nervii simpatici nu sînt esenţiali pentru reflexele regulatoare viscerale, simpatectomia, efectuată în scopul înlăturării durerii, nu produce o disfuncţiune viscerală gravă.

Căile pentru durere pot fi întrerupte în mai multe puncte, aşa cum se poate vedea prin trasarea unei căi tipice de la un organ abdominal. Axonii terminaţiilor nervoase libere din pereţii unui organ visceral urmează artera pînă la aorta abdominală, unde traversează ganglionii colaterali, fără sinapsă,

şi intră în nervul splanhnic. Ganglionul lanţului simpatic este pătruns şi traversat din nou, fără sinapsă şi, pe calea ramurii albe, fibrele ajung la nervul spinal foarte aproape de ganglionul spinal. Corpul celular al fibrei viscerosenzoriale este situat în ganglionul spinal, iar prelungirea centrală intră în măduva spinării pe calea rădăcinii posterioare. Acolo formează conexiuni reflexe cu neuronii motori somatici şi cu fibrele preganglionare, precum şi conexiuni ascendente cu neuronii tractului spinotalamic. Prin urmare, un organ visceral poate fi denervat de fibrele pentru durere, prin: 1) denudarea arterei care îl irigă (neurectomie periarterială); 2) ablaţia sau injectarea cu alcool a lanţului

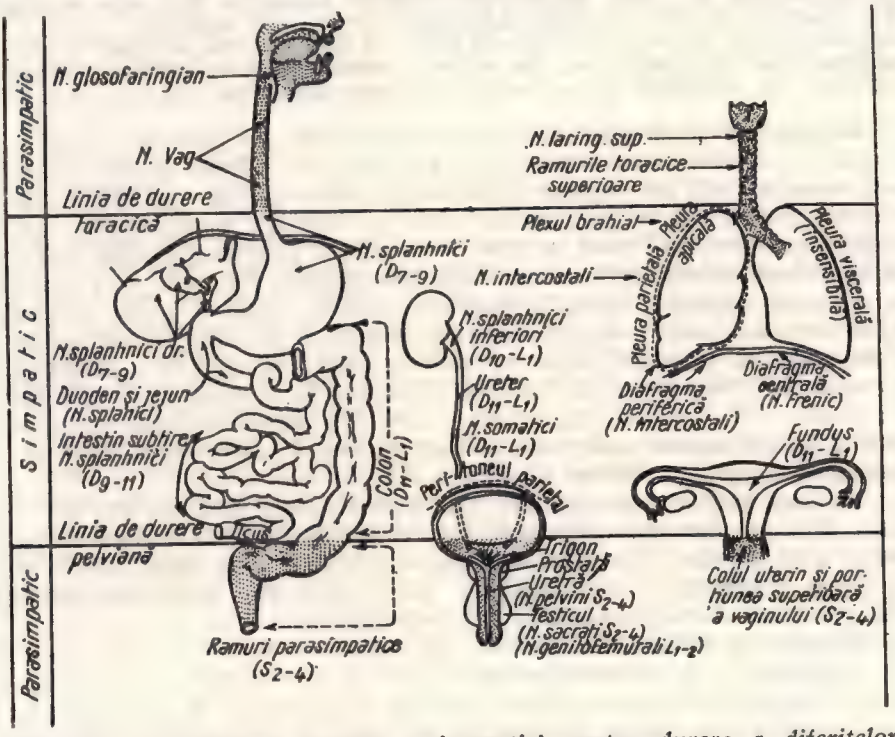


Fig. 211. — Diagramă sumară a inervaţiei pentru durere a diferitelor organe viscerale. Aferenţii pentru durere din structurile situate între liniile toracică şi pelviană pentru durere traversează nervii simpatici, iar structurile deasupra şi dedesubtul acestor linii traversează nervii parasimpatici. (Datele din White, *Res. Publ. Ass. nerv. ment. Dis.*, 1943, *23*: 373).

simpatic de ganglioni la nivelurile adecvate; 3) radiculotomia mai multor rădăcini posterioare şi 4) secţiunea tractului spinotalamic (cordotomie). Impulsurile dintr-un singur organ visceral intră în măduva spinării prin numeroase rădăcini, necesitînd secţiuni radiculare ample. Cordotomia este adesea operaţia de elecţie, deoarece atît structurile somatice, cît şi cele viscerale sînt în mod frecvent implicate.

Fibrele viscerale pentru durere nu sînt limitate la nervii simpatici. Multe impulsuri dureroase ajung la măduva spinării prin nervul pelvian; altele ajung la trunchiul cerebral prin nervul vag. Chirurgia simpatică pentru ameliorarea hipertensiunii permite studiul acestei probleme la om (fig. 211). Dedesubtul unei linii imaginare, care poate fi numită *linia pelviană pentru durere*, impulsurile dureroase de la colul vezical, prostată, uretră, colul uterin şi capătul inferior al colonului, sînt conduse la măduva spinării pe calea nervului pelvian parasimpatic. Aceasta explică de ce neurectomia hipogastrică nu reuşeşte să atenueze durerile vezicale. Să se remarce că porţiunile sistemului urogenital care se găsesc deasupra acestei linii (fundul vezicii, rinichii, ureterele, ovarele,

trompa uterină, uterul şi testiculele) sînt deservite de aferenţi pentru durere pe calea nervilor simpatici (testiculele au migrat dedesubtul liniei pelviene pentru durere, ducînd cu ele o inervaţie simpatică derivată din segmentul al zecelea al măduvei toracice). Deasupra liniei pelviene pentru durere, fibrele pentru durere din organele viscerale abdominale şi din majoritatea organelor viscerale toracice se situează de-a lungul nervilor simpatici, deşi ele au posibilităţi egale să se unească cu nervul vag.

Mult timp s-a susţinut că nici un impuls de durere viscerală nu este condus prin vag. Cu ajutorul electrozilor implantaţi, Bradford Cannon [8] a excitat nervul vag la pisică, la un nivel inferior ramurilor laringiene recurente. Nu au fost observate răspunsuri dureroase. Totuşi, alte observaţii [14, 46, 51], sugerează că o „linie toracică de durere" poate fi desenată, cu esofagul şi traheea trimiţînd fibre la nervul vag. În sfîrşit, trebuie observat că nervii somatici contribuie de asemenea la inervarea cavităţilor viscerale.

Impulsurile care apar în structurile viscerale pot provoca o durere localizată în structuri mai superficiale ale corpului, adesea situate la o distanţă considerabilă de organul tulburat. Se spune despre o astfel de durere că este *referită*. Nu se ştie de ce durerea viscerală este referită, dar se cunoaşte ce determină locul în care durerea este referită. Durerea este referită la dermatoamele inervate de rădăcinile posterioare, prin care impulsurile aferente viscerale ajung la măduva spinării. Aceasta poate fi numită „legea dermatoamelor". Astfel, durerea referită de la cord *(angor pectoris)* dă impresia că vine din torace şi dintr-o bandă îngustă de-a lungul feţei interne a părţii superioare a braţului. Rădăcina de la nivelul cel mai ridicat care conduce fibre pentru durere de la cord este prima rădăcină posterioară toracică, iar marginea superioară a dermatomului care-i corespunde se întinde de-a lungul feţei interne a braţului.

Durerea este numai unul din cele patru semne asociate ale bolii viscerale. Iritarea viscerelor printr-un proces patologic se manifestă în patru moduri: 1) durere; 2) hiperalgezie, hiperestezie sau hipersensibilitate; 3) reflexe autonome — transpiraţie, piloerecţie sau modificări vasomotorii; 4) reflexe somatice, contractură musculară.

Tipurile de durere viscerală. Se disting două tipuri principale de durere „viscerală": 1) durerea pseudoviscerală prin excitarea suprafeţelor interioare ale peretelui corpului, 2) durerea care provine în mod real de la viscere. Oricare tip poate fi nereferit sau referit. Durerea pseudoviscerală constituie un factor important în boala viscerală. Extinderea unei inflamaţii, exsudarea, presiunea, fricţiunea sau o invazie a peretelui corpului de către un proces patologic produc impulsuri de durere care ajung la măduva spinării prin nervii somatici care inervează pereţii cavităţilor viscerale. Mai mult încă, cavităţile toracică şi abdominală sînt pătrunse în profunzime de un nerv somatic — frenicul — în care o fibră din trei este senzorială, iar numeroase fibre sînt amielinice. Tabelul 9 rezumă rolul fibrelor aferente somatice.

Tabelul 9

Rolul fibrelor aferente somatice în sensibilitatea cavităţilor viscerale

Fibre aferente somatice	Nervul frenic	Zona centrală a diafragmei Porţiuni din pericard Căile biliare
	Nervii spinali toracici şi lombari superiori	Pleura parietală Peritoneul parietal Marginile diafragmei Rădăcinile mezenterului

Durerea parietală nereferită. Capps şi Coleman [9] au studiat acest fel de durere la bolnavii conştienţi. Utilizînd spaţiul de manevrare oferit de colecţiile de exsudare din cavităţile corpului, aceşti cercetători au excitat diferite structuri interne. O sîrmă a fost introdusă în acest spaţiu cu ajutorul unui trocar şi s-a aplicat o presiune sau o fricţiune structurilor viscerale şi parietale. Peritoneul a fost insensibil la acest fel de excitant, dar excitarea peretelui interior al corpului a produs o durere localizată în mod bine definit. Această durere părea a proveni din peretele corpului deasupra locului de excitare, probabil din cauză că o rădăcină posterioară inervează arii suprapuse de pe suprafaţa internă şi externă a peretelui corpului. Durerea din cadranul drept inferior, care apare în stadiul secund al apendicitei, face parte din această categorie.

Durerea parietală referită. Excitarea experimentală a marginii diafragmei, inervată de cei şase nervi intercostali inferiori, a produs o durere ce a fost referită la peretele abdominal anterior care este inervat de aceiaşi nervi toracici (fig. 212 *dreapta*). Durerea produsă prin excitarea zonei centrale a pleurei diafragmatice sau a peritoneului a fost invariabil referită la punctul de pe umăr sau gît (fig. 212 *stînga*). Această referire este binecunoscută din punct de vedere clinic. Astfel, impulsurile ascendente care trec prin nervul frenic şi intră în măduva spinării prin C_{3-4} sînt referite la dermatoamele acestor rădăcini [18]. Din cauză că diafragma a migrat caudal, ducînd cu ea propria inervaţie, discrepanţa dintre punctele de origine şi cele de referire este impresionantă.

Durerea viscerală referită. Spre deosebire de durerea somatică referită, acest tip de durere provine din impulsuri iniţiate în organele viscerale şi conduse prin nervii viscerali, în mod obişnuit prin cei simpatici. În mod frecvent, durerea pare a veni de la suprafaţa corpului, adesea de la o distanţă considerabilă de organul bolnav. În ciuda erorii de referire, localizarea poate fi foarte bine definită, iar situarea ei aparentă este supusă legii dermatoamelor. Angina pectorală este poate exemplul clasic al unei dureri viscerale referite. Durerea care provine de la un calcul renal care coboară pe ureter nu se deplasează, ci are o referire fixă (în plica inghinală, deşi capătul superior al ureterului se găseşte dedesubtul ultimei coaste). Un balon umflat în intestin, organ care din punct de vedere embriologic este o structură a liniei mediane, dă naştere unei dureri care are aceeaşi referire, fie că porţiunea excitată din intestin se găseşte în partea stîngă sau în partea dreaptă a corpului. Excitarea capătului central al nervului splanhnic la bolnavi conştienţi produce o durere referită [48]. Afirmaţia lui Morley [32] că durerea din viscere este referită numai atunci cînd peretele corpului este implicat, pare a fi foarte puţin justificată.

Durerea viscerală nereferită (durerea splanhnică). În durerea anginoasă există, în afară de durerea referită superficial, o componentă profundă, substernală, chinuitoare. O astfel de durere este prin urmare nereferită, deşi este vag localizată. Ross [38], în 1888, a emis ipoteza asupra naturii duble a durerii viscerale şi a numit componenta nereferită „durere splanhnică". Această categorie de durere este fundamentată mai puţin satisfăcător. Totuşi trebuie recunoscut că durerea din tractul gastrointestinal, deşi referită în altă parte decît punctul de excitare, pare a veni dintr-un strat mult mai profund din interiorul corpului, decît durerea referită parietală.

Durerea referită. Referirea durerii din zona centrală a diafragmei, inervată de un nerv somatic, oferă o indicaţie asupra naturii durerii referite. De asemenea observaţia obişnuită că durerea care se produce în dinţi nu poate fi localizată în dintele bolnav, chiar dacă inervaţia senzorială a dintelui este somatică (trigeminală), oferă o indicaţie de aceeaşi

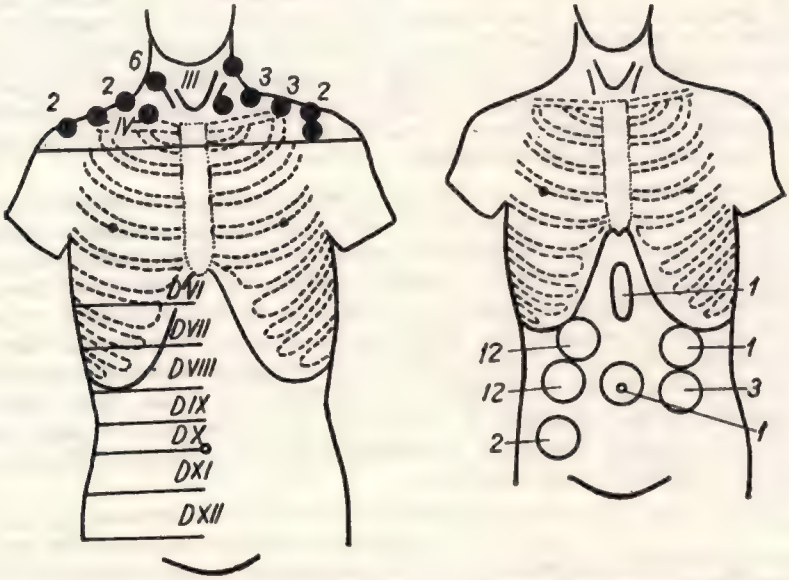


Fig. 212. — Referirea superficială a durerii din diafragmă. Stînga: referirea durerii din *zona centrală* de excitare a diafragmei. Punctele negre şi numerele alăturate reprezintă poziţia şi frecvenţa de referire într-o serie de observaţii. Durerea este de asemenea referită la teritoriul corespunzător de pe suprafaţa dorsală a gîtului şi umerilor (nu este arătată). Numerele romane identifică dermatoamele cervicale, al treilea şi al patrulea şi dermatoamele toracice de la al şaselea pînă la al douăsprezecelea (*D*). *Dreapta:* referirea durerii din boala viscerală care afectează *marginile* diafragmei. Cercurile reprezintă punctele de referire, iar numerele frecvenţa de referire; în două cazuri, durerea a fost referită în regiunea dorsală. Marginile diafragmei sînt inervate de şase rădăcini toracice inferioare posterioare. A se compara distribuţia lor cutanată prezentată în figura din stînga, cu zonele de referire prezentate în figura din dreapta. (Din Capps şi Coleman, *An experimental and clinical study of pain în the pleura, pericardium and peritoneum*, New-York, Macmillan, 1932).

natură. Prin urmare, durerea referită nu este un fenomen asociat în mod exclusiv cu viscerele, iar referirea durerii viscerale nu se datoreşte unor proprietăţi unice ale căilor pentru durerea viscerală. Lewis şi Kellgren [28], au provocat durerea unor persoane, care au suferit anterior de angină pectorală, prin injectarea unei soluţii saline hipertonice în primele ligamente interspinoase toracice. Subiecţii au recunoscut similaritatea celor două tipuri de durere. Factorul comun al durerii viscerale referite şi al durerii musculare referite, este că ambele îşi au originea profund faţă de piele şi că, într-un sens general, sînt dureri profunde. Deficienţa localizării reprezintă poate incapacitatea de a dezvolta un aparat neural orga-

nizat din punct de vedere topografic, pentru localizare. Proiecţia defectuoasă a durerii profunde la suprafaţă constituie rezultatul: 1) lipsei de frecvenţă a durerii profunde şi 2) incapacităţii de a utiliza vederea pentru a verifica sursa de excitare. Astfel, deprinderea pare a fi un factor important în durerea referită.

Referirea prin obişnuinţă. O dovadă că referirea senzaţiei este un fenomen învăţat, poate fi găsită în observaţia clinică a faptului că o durere poate fi referită, nu la punctul ei obişnuit de referire, ci la sediile unei operaţii chirurgicale, a unei traume, sau unui proces patologic localizat, care au avut loc anterior. Acest lucru a fost demonstrat experimental, în mod repetat, în studiile lui Dones [22] asupra durerii gastrointestinale rezultate din distensia produsă cu ajutorul baloanelor. Proiecţiile aberante ale durerii, de exemplu cele localizate într-o parte a liniei mediane, atunci cînd balonul se găsea la nivelul superior al tractului gastrointestinal, au putut fi explicate ca referiri la cicatrice chirurgicale preexistente.

Referirea prin obişnuinţă s-a aflat în stadiul unei observaţii clinice pînă recent, cînd a fost suspectată ca fiind cauza unui fenomen bizar de durere şi a fost supusă unei probe experimentale formale de către Reynolds şi Hutchins [20, 35]. În timpul zborului la altitudine mare, unii indivizi suferă de o durere gravă, localizată în dinţi (aerodontalgie). După ce orice cauză dentară posibilă pentru apariţia acestei dureri a fost exclusă, s-a descoperit că excitantul dureros consta în dilatarea aerului captat în sinusul maxilar. Unii indivizi refereau această durere la faţă, alţii o refereau la dinţi. Ultimul grup avea un procent foarte ridicat la indivizi cu tratamente dentare traumatice în partea de referire, sugerînd o referire prin obişnuinţă a durerii. Pentru a testa această ipoteză, s-au făcut tratamente dentare fără anestezie la un grup de oameni tineri şi cu anestezie la alt grup. Două săptămîni mai tîrziu, ostiumul sinusului maxilar a fost înţepat cu un ac. Peste 90% din grupul celor care nu au fost anesteziaţi în cursul tratamentului dentar au referit această durere la zona în care s-a făcut tratamentul dentar. Acest răspuns a putut fi obţinut chiar şi la două luni după trauma dentară. Grupul care a fost anesteziat în timpul tratamentului dentar nu a referit durerea la dinţi.

Referirea prin obişnuinţă, hiperalgezia secundară şi durerea referită pot fi explicate în două moduri, unul periferic şi altul psihologic. Utilizînd experienţele de mai sus ca un exemplu, prima explicaţie este că dinţii traumatizaţi au fost sursa unei descărcări subliminare a impulsurilor pentru durere, care a fost facilitată de impulsurile din sinus. Cealaltă interpretare este, aşa cum semnifică şi numele fenomenului, că proiecţia unei dureri este deprinsă şi că impulsurilor pentru durerea din sinus, conduse într-o cale suprapusă, li s-a atribuit referirea deprinsă anterior pentru impulsurile din acea cale.

Mecanismul durerii referite. Pentru a explica referirea dermatomală a durerii, MacKenzie [29] a sugerat că impulsurile senzoriale de la viscere au fost incapabile să treacă direct în creier, deoarece nu au nici o conexiune cu calea spinotalamică, ci au creat „un focar iritabil" în segmentul în care ele pătrund în măduva spinării. Impulsurile aferente din piele au fost de aceea amplificate, producînd o durere care a fost literalmente o durere cutanată. Exprimată în limbajul modern, teoria lui MacKenzie asupra focarului iritabil se reduce la sugestia că impulsurile viscerale facilitează impulsurile pentru durerea somatică, care în mod normal vin din

piele în cantităţi insuficiente pentru a excita fibrele căii spinotalamice. Hiperalgezia şi durerea referită ar fi consecinţa acestui fapt. Wiggers [50], Hinsey şi Phillips [18] şi alţi cercetători au dat o formulare clară teoriei lui MacKenzie cu ajutorul termenilor fiziologici moderni. Ea poate fi numită teoria de *convergenţă-facilitare,* pentru a se deosebi de teoria de convergenţă-proiecţie.

Teoria de convergenţă-proiecţie. Deşi e foarte probabil ca facilitarea să fie esenţială pentru hiperalgezia distribuţiei dermatomale, ea nu este esenţială pentru referirea durerii. O explicaţie adecvată a durerii referite

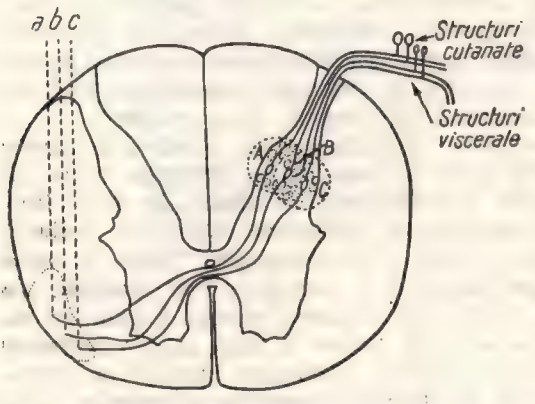


Fig. 213. — Mecanismul de convergenţă şi proiecţie al durerii referite somatice şi viscerale, bazat pe noţiunea grupării de neuroni a lui Sherrington. A, B şi *C* reprezintă un grup de neuroni format din toate fibrele căii spinotalamice care iau naştere într-un segment al măduvei spinării. *A* este cîmpul de neuroni care au conexiuni numai cu fibrele aferente ale organelor de simţ cutanate. *B* este cîmpul de suprapunere parţială, format de neuronii care primesc impulsuri atît de la aferenţii viscerali, cît şi de la cei cutanaţi; impulsurile din *B* vor iniţia o durere referită la piele. *C* indică pe acei neuroni ai grupării care au conexiuni numai cu fibrele aferente de la cavităţile viscerale şi dau naştere la durerea splanhnică nereferită sau reală. Din fiecare categorie este reprezentat doar un singur neuron; ceilalţi sînt indicaţi prin „celule fantomă"; *a, b, c* sînt fibre ale tractului spinotalamic, care au celulele de origine în cîmpurile *A, B* şi *C,* respectiv.

este că unii aferenţi viscerali converg cu aferenţi pentru durerea cutanată pentru a sfîrşi în *acelaşi* neuron într-un punct oarecare al căii senzoriale — spinale, talamice sau corticale — şi că sistemul de fibre este suficient de organizat din punct de vedere topografic pentru a asigura o referire dermatomală. Prima ocazie pentru această explicaţie ne-o oferă calea spinotalamică. Impulsurile rezultate, cînd ajung la creier, sînt interpretate ca venind de la piele, o interpretare care a fost învăţată din experienţele anterioare, în care aceeaşi fibră a căii a fost excitată de aferenţii cutanaţi. Aceeaşi explicaţie este valabilă la fel de bine şi în cazul durerii referite, parietale sau diafragmatice.

Fibrele pentru durere din rădăcinile posterioare depăşesc din punct de vedere numeric fibrele căii talamice, astfel încît numeroase fibre pentru durere trebuie să conveargă într-o fibră a căii. De aceea este probabil că o parte din fibrele aferente pentru durere, care vin din diafragmă, converg cu fibrele pentru durerea cutanată care intră în acelaşi segment pentru a sfîrşi în neuronii căii spinotalamice. În conformitate cu teoria energiilor nervoase specifice, impulsurile din fibrele căii spinotalamice sînt identice, oricare ar fi originea lor. În toate împrejurările anterioare, cînd aceşti neuroni spinotalamici particulari au fost activaţi, a fost responsabilă excitarea suprafeţei corporale, fapt verificat prin alte simţuri. Astfel, cînd impulsurile cu origine viscerală ajung la cortexul cerebral, se efectuează acea interpretare pe care experienţa a construit-o, a unei dureri care provine din neuronii pentru durerea cutanată.

Figura 213 ilustrează teoria de convergenţă-proiecţie a durerii referite aplicată senzaţiei viscerale. Fibrele tractului spinotalamic care au originea într-un segment al măduvii spinării, sînt considerate ca un grup de neuroni. Aferenţii viscerali pentru durere care pătrund în rădăcina posterioară a acestui segment intră în relaţie sinaptică cu un grup de celule, iar aferenţii pentru durerea cutanată stabilesc sinapse cu un cîmp de suprapunere parţială din grup. Neuronii căii spinotalamice din cîmpul de suprapunere, atunci cînd sînt excitaţi de aferenţii viscerali, dau naştere unei dureri referite la suprafaţa cutanată. În fig. 213, anumite fibre ale căii spinotalamice sînt „rezervate în mod exclusiv" pentru neuronii aferenţi viscerali. Aceste fibre sînt responsabile pentru durerea viscerală nereferită, sau „splanhnică". Facilitarea impulsurilor nervilor cutanaţi în cîmpul de suprapunere parţială este probabil responsabilă pentru hiperalgezie, dar facilitarea nu este implicată în durerea referită. Astfel se evită presupunerea nefiziologică şi neobligatorie că aferenţii pentru durerea cutanată se descarcă în mod perpetuu într-o măsură care e inadecvată pentru descărcarea fibrelor spinotalamice, dacă nu intervine facilitarea.

Încercările de a demonstra facilitarea din sistemele pentru durere la om cu ajutorul căldurii iradiate au eşuat. Din nefericire, fibrele pentru durere sînt prea mici pentru a fi studiate cu uşurinţă prin metode bioelectrice, dar în studii de acest fel asupra altor sisteme somatosenzoriale, răspunsul cortical provocat printr-o excitare periferică a dat indicaţii neînsemnate privitoare la facilitarea în sistemele senzoriale. O descărcare simultană de impulsuri aferente tinde să blocheze altă descărcare de acelaşi fel, fie prin ocluzie, fie printr-un fenomen asemănător cu inhibiţia din arcurile reflexe. Experienţa clinică arată de asemenea că efectul unei dureri cutanate sau al unui excitant puternic (ca de exemplu plasturele cu muştar) constă în reducerea durerii viscerale şi nu în facilitarea ei.

Experienţa hotărîtoare, pentru a decide rolul facilitării în contrast cu convergenţa simplă şi proiecţia, ar părea să fie injectarea de procaină în aria în care durerea este proiectată. Astfel de experienţe au fost efectuate pe oameni şi animale pentru o varietate de dureri referite somatice şi viscerale, dar cu rezultate contradictorii. Din nefericire nu s-a ajuns la o unitate de vederi, cu toate că s-au făcut investigaţii întinse. Pare sigur că durerile somatică şi viscerală sînt referite şi după injectarea de procaină în zona de proiecţie sau după dezaferentarea chirurgicală a acesteia, aşa că mecanismul de convergenţă-proiecţie este fundamentat. Nu este clar motivul pentru care, în alte situaţii, durerea este alinată. Dacă, aşa cum susţine teoria de convergenţă-proiecţie, referirea durerii este un fenomen psihologic, mai mulţi factori trebuie luaţi în considerare: 1) natura subiectivă a durerii şi tendinţa ei de a fi diminuată printr-o formă oarecare de terapie; 2) injectarea cu procaină nu produce un vid, aşa cum produce un defect de cîmp vizual, ci o senzaţie de amorţire care poate suprima proiecţia în acea arie şi 3) intensitatea şi persistenţa durerii referite. Din cauza naturii contradictorii a probelor, poate că este mai bine să acceptăm ambele mecanisme ca avînd valoare practică.

Singura probă că facilitarea este o trăsătură caracteristică necesară a durerii referite se află în experienţele lui Weiss şi David [45] şi ale altora [45] în care injecţiile cu procaină în piele deasupra ariei de referire fac să înceteze această durere referită sau o determină să migreze. Totuşi studiile lui Carmichael asupra durerii anginoase şi ale lui Livingston asupra durerii diafragmatice au arătat că injectarea cu procaină a unei arii de referire nu are nici un efect asupra referirii. White şi colab. [47] au denervat peretele toracic prin secţionarea nervilor intercostali la cîini şi au observat că ischemia miocardului a continuat să producă durere; Wolff [53] a constatat de asemenea că anestezia superficială nu a prevenit în majoritatea cazurilor referirea superficială a durerii produsă în mod experimental.

Contractura şi hipersensibilitatea profundă. Acest fenomen constituie un exemplu special de contracţie musculară susţinută şi de hipersensibilitate rezultantă, despre care s-a discutat în raport cu durerea profundă. Spre deosebire de durerea referită, contractura care însoţeşte boala viscerală este distribuită mai degrabă regional decît segmentar. Ea pare a fi un reflex susţinut, comparabil cu reflexul de flexiune al membrelor la exci-

tanţi nociceptivi. Ca şi durerea referită, contractura este tipică pentru excitarea dureroasă care provine din ţesuturile somatice profunde, ca şi din viscerele lezate şi este provocată cu uşurinţă în mod experimental prin injecţii cu soluţie salină hipertonică. În fapt, contractura din boala viscerală este mai accentuată, atunci cînd peretele corpului este inclus (reflex parietoscheletal). Durerea care provine de la unele organe cavitare nu este însoţită de contractură, în timp ce durerea care provine de la alte organe este însoţită de o contractură accentuată şi de o hipersensibilitate profundă rezultantă, care depăşeşte în durată şi intensitate durerea originală.

McLellan şi Goodell [30] au descris o experienţă în care ureterul unei bolnave a fost excitat electric în apropiere de rinichi (fig. 214). O durere

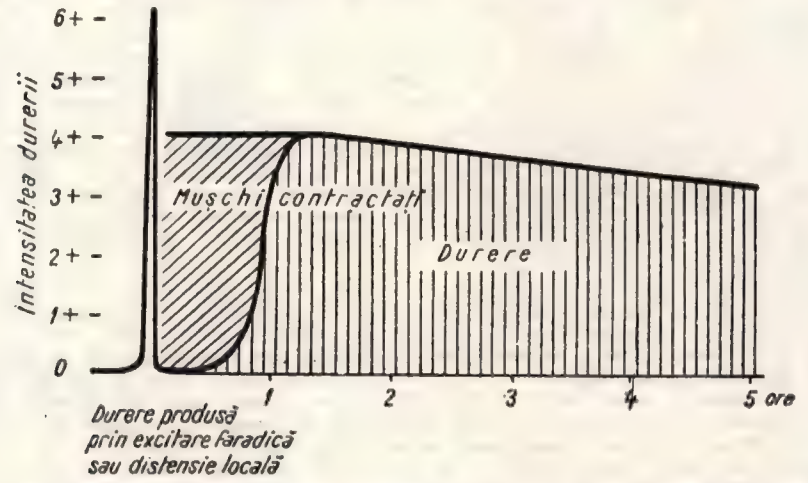


Fig. 214. — Diagramă prezentînd succesiunea durerii bruşte, contracţiei musculare şi durerii musculare, după excitarea ureterului sau bazinetului renal. (Din McLellan şi Goodell, *Res. Publ. Ass. nerv. ment. Dis.*, 1943, 23 : 252).

cu referiri tipice anterioare de-a lungul marginii muşchiului drept la nivelul ombilicului a fost raportată de către bolnavă. Această durere s-a potolit rapid, dar muşchii peretelui abdominal de pe partea excitată au rămas contractaţi şi după aproximativ jumătate de oră „partea a început să doară". Această durere a devenit extrem de severă şi a durat şase ore ; partea a fost sensibilă şi în ziua următoare. Desfăşurarea acestei dureri este arătată în fig. 214. Experienţe similare pe porţiunea pelviană a aparatului renal au dat rezultate asemănătoare. Durerea iniţială, cu o existenţă foarte scurtă, a fost referită în regiunea dorsală, la joncţiunea coastelor cu coloana vertebrală, bolnava simţind dureri în muşchii din regiunea dorsală, care deveniseră sensibili. Dacă în boala viscerală sursa durerii continuă să acţioneze, este clar că durerea rezultantă poate fi un amestec de durere viscerală referită şi de durere produsă prin contracţia susţinută a muşchilor scheletali. Deoarece durerea şi sensibilitatea musculară pot fi la o distanţă considerabilă de sediul durerii proiectate, contractura şi sensibilitatea constituie pentru diagnostic o sursă suplimentară de confuzie în diagnostic.

Aplicaţii specifice. Deşi considerarea amănunţită a caracteristicilor legate de durere a organelor specifice depăşeşte domeniul unui tratat de fiziologie, vor fi date totuşi cîteva exemple care ilustrează mecanismele durerii viscerale.

Durerea gastrointestinală prin distensie. Durerea care provine din tractul gastrointestinal a fost cercetată de Jones [32] la indivizi normali (studenţi în medicină) şi de Ray şi Neill [34] la bolnavi în timpul operaţiilor de simpatectomie. Durerea produsă prin umflarea unui balon la diferite niveluri în extremitatea superioară a tractului gastrointestinal: 1) este de obicei anterioară (dar uneori pătrunde pînă în regiunea dorsală); 2) este de obicei proiectată pe linia mediană şi 3) se deplasează caudal, atunci cînd stimulul este deplasat prin tract. Pe măsură ce poziţia balonului se modifică în esofag, punctul de proiecţie se deplasează şi el (fig. 215). Astfel, în această privinţă, ca şi în altele, senzaţia

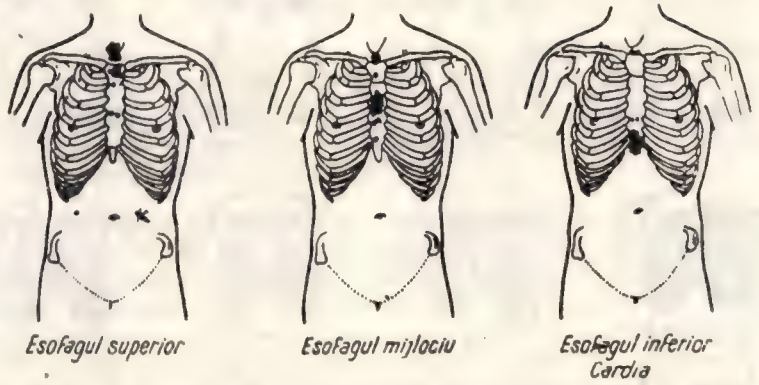


Fig. 215. — Referirea durerii produsă experimental cu un balon prin distensia esofagului la diferite niveluri. (Din Jones, *Digestive tract pain: diagnosis and treatment; experimental observations*, New-York, Macmillan, 1938).

esofagiană constituie o tranziţie între senzaţia tipică exteriorului corpului şi cea tipică interiorului corpului. În contrast, esofagul inferior, stomacul şi bulbul duodenal se proiectează tot în regiunea de deasupra xifoidului (fig. 216). Proiecţiile duodenale se întind de la xifoid pînă la ombilic şi sînt profunde, asemănîndu-se cu „durerea produsă de gaze". Proiecţiile jejunului superior, mijlociu şi inferior, precum şi ale ileonului sînt grupate în jurul ombilicului, iar variaţii de mai multe zeci de cm în poziţia balonului nu produc o diferenţă apreciabilă de localizare. Durerea este precis localizată şi violentă sau asemănătoare cu o crampă. Cînd balonul se găseşte în intestinul gros, durerea se deosebeşte prin aceea că este mai difuz localizată şi mai puţin intensă; ea este mai frecvent localizată de o parte a liniei mediane şi întotdeauna dedesubtul ombilicului, dar cu o corelaţie mai mică între locul în care se găseşte balonul şi locul proiecţiei. În trei puncte, flexurile hepatică şi splenică şi sigmoidul, locul balonului şi locul senzaţiei proiectate — coincid. În parte, acest fenomen este corelat cu fixarea colonului şi ar putea fi dată o explicaţie fondată pe durerea somatică nereferită. Totuşi Ray şi Neill au constatat că aceste proiecţii laterale dispar după simpatectomie.

Pirozis. Acest termen descrie o senzaţie fierbinte, arzătoare, aproape chinuitoare, profundă pînă în regiunea sternului, popular atribuită regurgitaţiei conţinutului de acid gastric în esofag. Totuşi astfel de senzaţii sînt descrise şi atunci cînd aciditatea gastrică liberă este absentă, iar Jones [22] a putut provoca exact aceeaşi senzaţie arzătoare numai prin umflarea unui balon inserat în regiunea inferioară a esofagului. În realitate, apa caldă sau N/10 NaCl a fost un excitant mai eficace decît N/10 HCl. Adeseori această senzaţie este însoţită

de ceea ce se numeşte „regurgitaţie acidă", în care o senzaţie arzătoare pare a se deplasa în sus de-a lungul esofagului, cu sau fără regurgitaţia conţinutului gastric în cavitatea bucală. Observaţii efectuate cu ajutorul razelor X au arătat că această senzaţie este însoţită de un peristaltism esofagian cu sens invers şi că perioadele de pirozis sînt asociate cu constricţia esofagului inferior. Jones a tras concluzia că ambele fenomene rezultă dintr-o activitate neuromusculară anormală şi că este de mică importanţă componenţa chimică a lichidului regurgitat.

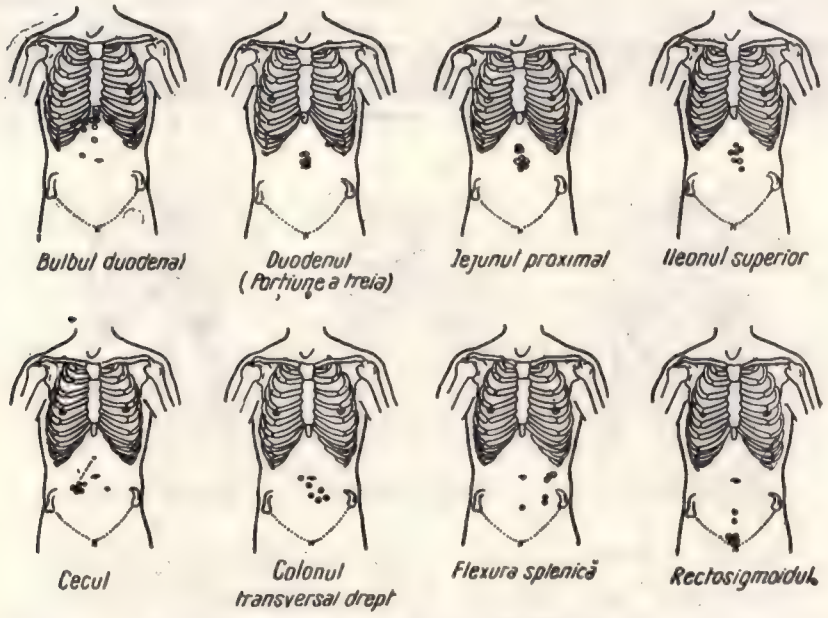


Fig. 216. — Referirea durerii produse experimental prin distensia intestinului subţire şi gros la diferite niveluri. A se nota deplasarea rapidă în jos a punctelor de referire pe măsură ce balonul care produce distensia progresează de-a lungul duodenului şi de asemenea că durerea din jejun şi ileon este referită în aproximativ acelaşi punct. A se nota de asemenea deplasarea punctului de referire din centru dreapta spre centru stînga, combinată cu coborîrea progresivă în trecerea de la cec la rectosigmoid. (Înregistrări selecţionate din Jones, *Digestive tract pain: diagnosis and treatment; experimental observations*, New-York, Macmillan, 1938).

Gastralgia. Durerea din regiunea gastrică nu este proprie studierii prin tehnica balonului. Totuşi Wolf şi Wolff [32] au studiat sensibilitatea mucoasei gastrice în instituţia Alexis St. Martin, în mare măsură la fel cum s-a studiat sensibilitatea cutanată. La excitarea mecanică şi termică, mucoasa gastrică a răspuns aşa cum răspunde pielea, dar nu a fost atît de sensibilă. Excitanţi nocivi ca ciupirea, şocurile electrice şi substanţele chimice puternice nu au provocat durere în mucoasa normală, dar au produs durere dacă mucoasa era congestionată sau inflamată. Deoarece hiperemia care stă la baza unei astfel de hipersensibilităţi a putut fi produsă prin situaţii de *stress* sau prin procedee psihologice, aceste experienţe ilustrează în mod clar un mecanism psihosomatic. Din punct de vedere fiziologic, acest fenomen pare a se asemăna cu hiperalgezia cutanată primară, dar nu se cunoaşte dacă o hiperalgezie secundară este sau nu implicată.

Durerea în ulcerul peptic. O varietate de fenomene clinice şi experimentale, inclusiv observaţiile din paragraful precedent, sugerează că aciditatea constituie cauza de precipitare imediată a durerii în organele terminale care au devenit extrem de excitabile prin ulceraţie. Factorii inflamatori şi vasculari locali joacă un rol decisiv. Factorii mecanici ca hiperperistaltismul sînt insuficienţi pentru a provoca durerea în absenţa acidului, dar joacă un rol subordonat. Efectul secţiunii chirurgicale a vagului asupra încetării durerii este aşa de imediat şi de impresionant, încît unii au crezut că vagul conduce impulsurile dureroase. Totuşi, probe directe contrazic o astfel de teorie, iar potolirea imediată a durerii trebuie interpretată ca semnificînd că vagotomia modifică imediat un factor din ecuaţia : acid + sensibilitate locală = durere.

Apendicita. Cele două stadii din apendicita acută ilustrează două din tipurile de durere viscerală descrise mai sus. Primul stadiu, care constă dintr-o durere difuz localizată pe linia mediană la nivelul epigastric şi neînsoţită de o contractură musculară, este un exemplu clasic de durere viscerală nereferită. Al doilea stadiu, cu durerea mult mai puţin difuză, localizată în cadranul drept inferior şi însoţită de contractură şi sensibilitate profundă, ilustrează durerea parietală referită.

Durerea colecistică. De acord cu studiile lui Ray şi Neill [34], durerea colecistică este localizată în dreapta şi deasupra ombilicului. Aceasta este o durere deservită de inervaţia simpatică pură. Din cauză că fibrele pentru durere de la vezica biliară, pancreas, duoden şi stomac intră în măduva spinală într-un număr mic de segmente toracice, referirile durerii sînt destul de asemănătoare pentru a face ca diagnosticul să fie dificil.

Reacţia la durere în opoziţie cu percepţia durerii. Nici o discuţie asupra dificultăţilor legate de interpretarea durerii nu este completă fără recunoaşterea faptului că diferiţi indivizi evaluează gradele durerii cu totul diferit. Champman şi colab. [10], utilizînd aparatul de tip Hardy-Wolff, au măsurat pragul pentru durere la un grup de indivizi normali şi de psihonevrotici. Nu s-a constatat nici o diferenţă evidentă de praguri. Se pare că este foarte puţin justificată credinţa că psihonevroticii sînt „atît de sensibili la durere". Cînd testul a fost aplicat astfel încît s-a măsurat excitantul necesar producerii unei reacţii la durere — tresărire, clipire sau retragere — în opoziţie cu simpla detectare a durerii, a apărut o diferenţă clară în pragul mediu pentru reacţie. În medie, grupul psihonevrotic a reacţionat cu mai multă uşurinţă la durere. Totuşi volumul suprapunerii a fost atît de mare încît poate este mai corect să se spună că *unii* psihonevrotici reacţionează mai mult la durere. În mod clar, evaluarea durerii la acest nivel necesită o înţelegere a nivelurilor superioare ale funcţiunii corticale. Acest subiect va fi discutat în capitolul referitor la ariile de asociaţie cerebrale.

BIBLIOGRAFIE

1. AMASSIAN V. E. — *Res. Publ. nerv. ment. Dis.*, 1952, *30* : 371.
2. ARTHUR R. P. şi SHELLEY W. B. — *J. invest. Derm.*, 1955, *25* : 341.
3. ASSOCIATION FOR RESEARCH IN NERVOUS AND MENTAL DISEASE. *Pain. Research Publications*, Baltimore, Williams & Wilkins, vol. 23, 1943.
4. BICKFORD R. G. — *Clin. Sci.*, 1938, *3* : 377.
5. BISHOP G. H. — *J. Neurophysiol.*, 1943, *6* : 361.
6. BISHOP G. H. — *J. invest. Derm.*, 1948, *11* : 143.
7. BONICA J. J. — *The managament of pain.* Philadelphia, Lea & Febiger, 1953.
8. CANNON B. — *Amer. J. Physiol.*, 1933, *105* : 366.
9. CAPPS J. A. în colab. cu G. H. COLEMAN — *An experimental and clinical study of pain in the pleura, pericardium and peritoneum*, New York, MacMillan, 1932.

10. CHAPMAN W. P., FINESINGER J. E., JONES C. M. şi COBB S. — *Arch. Neurol. Psychiat. (Chicago)*, 1947, *57* : 321.
11. DORPAT T. L. — *Mechanisms of muscle pain*, M. D. Thesis, University of Washington, 1952.
12. ECHLIN F. şi PROPPER N. — *J. Physiol.*, 1937, *88* : 388.
13. FEINDEL W. H., WEDDELL G. şi SINCLAIR D. G. — *J. neurol. Psychiat.*, 1948, *11* : 113.
14. GRIMSON K. S., HESSER F. H. şi KITCHIN W. W. — *Surgery*, 1947, *22* : 230.
15. HABGOOD J. S. — *J. Physiol.*, 1950, *111* : 195.
16. HARDY J. D., WOLFF H. G. şi GOODELL H. — *J. clin. Invest.*, 1950, *29* : 115.
17. HARPUDER K. şi STEIN I. D. — *Amer. Heart J.*, 1943, *25* : 429, 438.
18. HINSEY J. C. şi PHILLIPS R. A. — *J. Neurophysiol.*, 1940, *3* : 175.
19. HOLMES T. H. şi WOLFF H. G. — *Res. Publ. Ass. nerv. ment. Dis.*, 1950, *29* : 750.
20. HUTCHINS H. C. şi REYNOLDS O. E. — *J. dent. Res.*, 1947, *26* : 3.
21. INMAN V. T. şi SAUNDERS J. B. de C. M. — *J. nerv. ment. Dis.*, 1944, *99* : 660.
22. JONES C. M. — *Digestive tract pain : diagnosis and treatment ; experimental observations*, New York, MacMillan, 1938.
23. KELLGREN J. H. — *Clin. Sci.*, 1938, *3* : 175.
24. KELLGREN J. H. — *Lancet*, 1949, *256* : 943.
25. KINSELLA V. J. — *The mechanism of abdominal pain*, Sidney, Australasian Medical Publishing Co., 1948.
26. LEWIS T. — *Pain*, New York, MacMillan, 1942.
27. LEWIS T. şi HESS W. — *Clin. Sci.*, 1933, *1* : 39.
28. LEWIS T. şi KELLGREN J. H. — *Clin. Sci.*, 1939, *4* : 47.
29. MACKENZIE J. — *Brain*, 1893, *16* : 321. De acelaşi : *Symptoms and their interpretation*, ed. a 2-a, London, Shaw and Sons, 1912.
30. MCLELLAN A. M. şi GOODELL H. — *Res. Publ. Ass. nerv. ment. Dis.*, 1943, *23* : 252.
31. MOORE R. M. — *Surgery*, 1938, *3* : 534.
32. MORLEY J. — *Abdominal pain*, New York, William Wood & Co., 1931.
33. PERLOW S., MARKLE P. şi KATZ L. N. — *Arch. intern. Med.*, 1934, *53* : 814.
34. RAY B. S. şi NEILL C. L. — *Ann. Surg.*, 1947, *126* : 709.
35. REYNOLDS O. E. şi KUTCHINS H. C. — *Amer. J. Physiol.*, 1948, *152* : 658.
36. ROSENTHAL S. R. şi MINARD D. — *J. exp. Med.*, 1939, *70* : 415.
37. ROSENTHAL S. R. şi SONNENSCHEIN R. R. — *Amer. J. Physiol.*, 1948, *155* : 186.
38. ROSS J. — *Brain*, 1888, *10* : 333.
39. ROTHMAN S. — *Res. Publ. Ass. nerv. ment. Dis.*, 1943, *23* : 110.
40. SHELLEY W. B. şi ARTHUR R. P. — *Arch. Derm. (Chicago)*, 1955, *72* : 399.
41. SHELLEY W. B. şi ARTHUR R. P. — *Arch. Derm. (Chicago)*, 1957, *76* : 296.
42. SIMONS D. J., DAY E., GOODEL H. şi WOLFF H. G. — *Res. Publ. Ass. nerv. ment. Dis.*, 1943, *23* : 228.
43. SINCLAIR D. C., WEDDELL G. şi FEINDEL W. H. — *Brain*, 1948, *71* : 184.
44. TRAVELL J. şi RINZLER S. H. — *Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.)*, 1946, *63* : 480.
45. WEISS S. şi DAVIS D. — *Amer. J. med. Sci.*, 1928, *176* : 517.
46. WHITE J. C. — *Res. Publ. Ass. nerv. ment. Dis.*, 1943, *23* : 373.
47. WHITE J. C., GARREY W. E. şi ATKINS J. A. — *Arch. Surg.*, 1933, *26* : 765.
48. WHITE J. C., SMITHWICK R. H. şi SIMEONE F. A. — *The autonomic nervous system ; anatomy, physiology, and surgical application*, ed. a 3-a, New York, MacMillan, 1952.
49. WHITE J. C. şi SWEET W. H. — *Pain. Its mechanisms and neurosurgical control*, Springfield, Ill., C. C. Thomas, 1955, XXIV, 736 p.
50. WIGGERS C. J. — Capitolul al 6-lea în : LEVY R. L. ed., *Diseases of the coronary arteries and cardiac pain*, New York, MacMillan, 1936.
51. WILLIAMS A. F. — *Thorax*, 1950, *5* : 40.
52. WOLF S. şi WOLFF H. G. — *Human gastric function*, ed. a 2-a, New York, Oxford University Press, 1947.
53. WOLFF H. G. — *Harvey Lect*, 1944, *39* : 39.
54. WOLFF H. G. şi WOLF S. — *Pain*, Springfield, Ill., Charles C. Thomas, 1949.
55. ZOTTERMAN Y. — *J. Physiol.*, 1939, *95* : 1.

Capitolul al 16-lea

Gustul, mirosul şi senzaţia viscerală

Harry D. Patton

Gustul

Receptorii
Pragurile pentru gust
Căile periferice
Nucleul bulbar
Căile bulbotalamice
Nucleul talamic
Reprezentarea corticală
Valoarea biologică a gustului

Mirosul

Pragurile pentru miros
Bulbul olfactiv
Discriminarea olfactivă
Căile olfactive centrale

Senzaţia viscerală

Fibrele aferente reflexe
Aferenţele viscerale senzoriale şi căile lor centrale
Aferenţele somatice şi simpatice
Nervul vag
Nervul pelvian
Rezumat
Senzaţiile organice
Foamea
Apetitul
Senzaţiile de foame
Foamea ca un impuls
Setea
Greaţa
Răul de mişcare

În capitolul precedent s-a discutat despre durerea provocată prin stimuli nocivi în formaţiunile viscerale şi profunde. În mezenter şi în pereţii şi mucoasele viscerale sînt răspîndite organe terminale, care mediază alte senzaţii. Stimulul adecvat pentru aceşti receptori este de obicei fie mecanic (distensie sau contracţie), fie chimic. Senzaţia gustativă se încadrează în ultima categorie.

Gustul[51]

Receptorii. Corpusculii gustativi sînt structuri ovoide pe limbă, palat, stîlpii amigdalieni anteriori, faringe şi laringe. Ei se găsesc în numărul cel mai mare în papilele circumvalate şi fungiforme ale limbii. În regiunea

mediodorsală a limbii nu există corpusculi gustativi. Este ciudat faptul că laringele, în special suprafaţa laringiană a epiglotei şi suprafeţele medială şi laterală ale cartilajelor aritenoide, este prevăzut cu numeroşi corpusculi gustativi. Stimularea acestor regiuni prin soluţii aplicate printr-un laringoscop declanşează senzaţii gustative [66].

Morfologic, corpusculii sînt formaţi din celule gustative fuziforme centrale, înconjurate de celule de susţinere de formă alungită (fig. 217). Cavitatea dintre celulele fuziforme şi cele de susţinere comunică cu cavitatea bucală

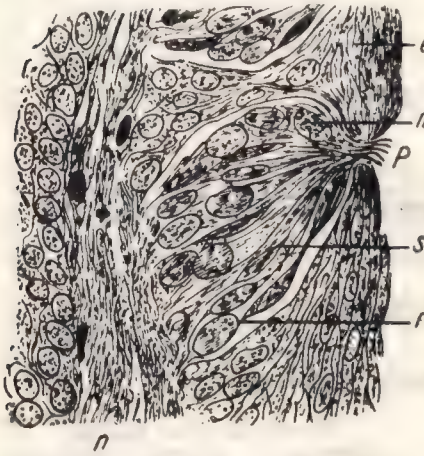


Fig. 217. — Secţiune printr-unul din corpusculii gustativi din papilla foliata *a iepurelui, mult mărită: p* — por gustativ; *s* — celulă gustativă; *r* — celulă de susţinere; *m* — leucocit conţinînd granulaţii; *e* — celule epiteliale superficiale; *n* — fibre nervoase. (După Ranvier, din Quain, *Elements of Anatomy*, 1909).

prin porul gustativ. Terminaţiile periferice subţiri ale celulelor fuziforme trec prin por. Fibrele nervoase, care-şi au originea într-un plex subepitelial, străbat al doilea plex la baza corpusculului şi se termină prin butoni sau prin reţele subţiri, atît în celulele fuziforme, cît şi în cele de susţinere. Unele fibre se bifurcă, trimiţînd o ramură la corpusculi şi alta la terminaţiile neîncapsulate din vecinătatea epiteliului stratificat [66]. Aceste formaţiuni sînt identificate cu receptorii gustativi, deoarece distribuţia lor se limitează la mucoasa sensibilă pentru gust. Corpusculii gustativi se atrofiază şi degenerează după secţionarea nervilor periferici care transmit impulsurile gustative.

Sînt cunoscute patru submodalităţi gustative distincte: dulce, sărat, amar şi acru sau acid. Senzaţiile complexe provocate de stimuli gustativi mici constituie o fuziune a acestor patru modalităţi primare, la care se adaugă diferite componente somatosenzoriale şi olfactive. Aplicarea unor soluţii pure în diferite regiuni ale limbii pune în evidenţă diferenţe de sensibilitate. Vîrful limbii este sensibil la toate cele patru modalităţi, dar în special la dulce şi sărat. Marginile laterale ale limbii sînt mai sensibile la stimulii acri sau acizi, dar răspund şi la cei sărăţi. Porţiunea bazală a limbii este sensibilă la stimulii amari.

Existenţa a patru submodalităţi gustative, asociată cu faptul că anumite preparate medicamentoase produc abolirea selectivă a sensibilităţii pentru una sau alta din aceste submodalităţi, sugerează existenţa a patru receptori specific sensibili. Studiile referitoare la sensibilitatea diferiţilor receptori gustativi, efectuate prin înregistrarea potenţialelor de acţiune de la diferitele aferenţe gustative din coarda timpanului (fig. 218), nu confirmă însă această ipoteză [51]. Majoritatea receptorilor gustativi răspund la mai mult decît o singură submodalitate; de exemplu, receptorul care

dă naştere la potenţialele prezentate în fig. 218, a răspuns nu numai la stimulul sărat (atît NaCl, cît şi KCl), dar şi la cel acid (HCl). La receptorii care au răspuns atît la soluţii saline, cît şi la soluţii zaharate, aplicaţiile de acid gimnemic (care produce o abolire diferenţială a gustului pentru dulce) a provocat o descreştere pronunţată a răspunsului la stimulul dulce, dar nu a modificat sensibilitatea faţă de stimulul sărat. Rezultă deci că diferitele porţiuni sau zone ale membranei receptoare sînt selectiv sensibile la diversele substanţe.

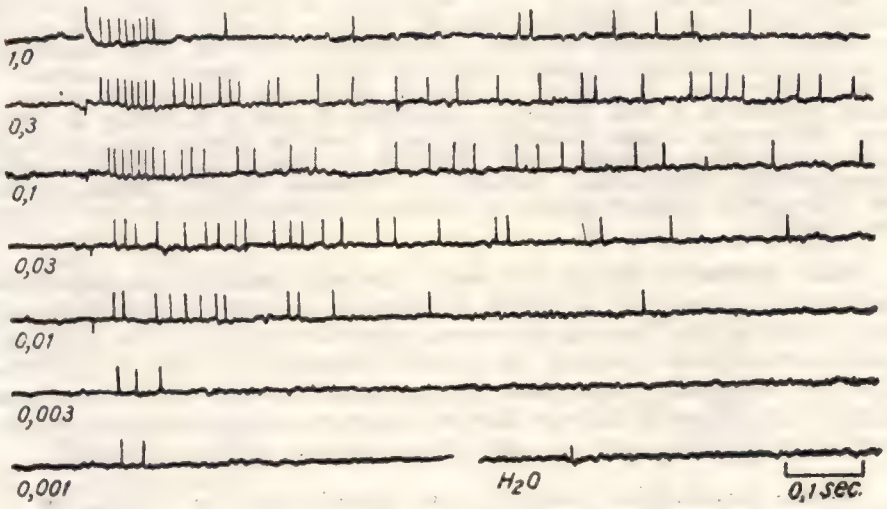


Fig. 218. — Răspunsul unei singure fibre aferente din coarda timpanului la şobolan, la NaCl aplicat pe limbă. Numerele de dedesubtul înregistrărilor arată concentraţia molară a soluţiei. *Inregistrarea inferioară dreaptă:* controlul cu apa ca stimul. (Din Pfaffmann, *J. Neurophysiol.*, 1955, *18*: 429).

Sensibilitatea nespecifică a receptorilor gustativi duce la cercetări pentru stabilirea mijloacelor prin care este codificată informaţia senzorială care stă la baza discriminării submodalităţilor. Pfaffmann [51] sugerează că frecvenţa descărcării unei grupări de receptori constituie baza discriminării.

În alte privinţe, corpusculii gustativi se comportă în linii mari similar cu alte tipuri de receptori. Intensitatea crescută a stimulării este semnalată de un ritm crescut de descărcare şi de un număr mai mare de unităţi care se descarcă (fig. 218) [17, 51, 68]. Pe măsura prelungirii stimulării, corpusculii gustativi se adaptează. Frecvenţa descărcării ca răspuns la 0,1 M. NaCl scade la circa 40% din valoarea sa iniţială după o secundă [17].

Pragurile pentru gust. Distribuţia zonală a sensibilităţii complică determinarea pragurilor, deoarece pragul pentru o modalitate variază în funcţie de regiunea limbii. Kiesow de exemplu, a constatat următoarele praguri (grame la % pentru sulfatul de chinină):

Baza limbii	0,00005%
Vîrful limbii	0,00029%
Marginea dreaptă a limbii	0,00020%
Marginea stîngă a limbii	0,00021%

Variaţii regionale similare ale pragului pot fi demonstrate şi pentru alţi stimuli puri. Ca urmare, în literatură apar adesea valori diferite pentru acelaşi prag, de exemplu valori între 0,016 şi 0,250 % pentru pragul uman faţă de sare [53]. Această variaţie nu trebuie însă să influenţeze examenul clinic al gustului. Tulburările gustative sînt de obicei unilaterale, iar cele două părţi ale limbii pot fi comparate cantitativ.

Pentru studierea capacităţii de discriminare gustativă la animale este folosită metoda preferinţei [47]. Singurul lichid pus la dispoziţia animalului constă din cantităţi măsurate de apă şi o soluţie cu un anumit gust, de exemplu chinina. Dacă în mod consecvent animalul bea apa şi evită soluţia de chinină, înseamnă că el este capabil să facă o discriminare între ele. Dacă concentraţia de chinină este redusă în zilele următoare, animalul consumă o cantitate din ce în ce mai mare de soluţie de chinină, pînă cînd bea această soluţie cu aceeaşi uşurinţă ca şi apa. Raportînd cantităţile de apă şi de soluţie de chinină băute, de exemplu soluţie băută/lichid total băut, la concentraţia de chinină, obţinem o curbă a pragului, care constituie o măsură remarcabil de stabilă a capacităţii de discriminare gustativă a animalului. Studiile asupra preferinţelor sînt adesea utilizate pentru a determina efectele leziunilor din sistemul nervos central.

Căile periferice. Minim doi nervi cranieni participă la transmiterea impulsurilor gustative de la limbă. Corpusculii gustativi din treimea posterioară a limbii sînt inervaţi de *nervul glosofaringian;* cei din cele două-treimi anterioare sînt inervaţi de coarda timpanului, o ramură a *nervului facial.* De asemenea, cîteva fibre ale nervului vag pot inerva corpusculii gustativi din laringe şi faringe. Nervul trigemen mediază senzaţia somatică generală de la limbă, dar se pare că nu conţine aferenţe gustative.

Fibrele gustative care intră în nervul glosofaringian se continuă cu el în creier. Calea pe care o urmează în coarda timpanului fibrele gustative ce părăsesc limba, este complicată, fiind — se pare — supusă unei variaţii individuale. Dintre cele patru căi periferice cunoscute pentru aceste fibre [44], este necesar să descriem aici numai două. Prima este o cale directă prin coarda timpanului pînă cînd se face joncţiunea cu nervul facial, iar apoi, prin acest nerv, la creier. A doua cale este prin coarda timpanului, prin anastomozele acestei ramuri cu ganglionul otic. Fibrele gustative trec prin acest ganglion la nervul marele pietros şi, prin acesta, la ganglionul geniculat al nervului facial. Prima este calea obişnuită, dar nervul pietros poate fi important la unii indivizi.

Secţionarea coardei timpanului şi a nervului glosofaringian la şobolan creşte pragul pentru chinină, aşa cum a fost determinat prin metoda preferinţei, dar discriminarea soluţiilor concentrate mai este încă posibilă. Acest fapt poate avea două explicaţii: 1) la percepţia chininei în concentraţii mari participă organe terminale negustative sau 2) corpusculii gustativi inervaţi de vag sînt adecvaţi pentru discriminarea concentraţiilor mari.

Faptul că fibrele gustative, atît cele din nervul facial, cît şi cele din nervul glosofaringian, sînt mici, poate fi dedus din amplitudinea redusă şi conducerea lentă a impulsurilor declanşate prin stimularea gustativă [51, 68]. Zotterman [68] consideră că fibrele gustative au un diametru sub 4 μ. În coarda timpanului „demotorizată" a pisicii, 18% din fibre sînt amielinice (diametrul sub 1,5 μ), iar ramurile aferente mielinice prezintă diametre între 1,5 şi 6,0 μ [34].

Nucleul bulbar. Fibrele aferente ale nervilor al VII-lea, al IX-lea şi al X-lea, după ce intră în măduvă, formează o cale descendentă comună: *tractul solitar.* În această privinţă, fibrele gustative se comportă ca fibrele

pentru durere şi temperatură ale nervului trigemen, care coboară în calea trigeminală spinală învecinată (fig. 219). Majoritatea fibrelor gustative şi viscerosenzoriale se termină în substanţa cenuşie adiacentă tractului solitar, *nucleul tractului solitar* [6, 7]. Fibrele celor trei nervi se termină la niveluri diferite în nucleu. Fibrele din nervul facial şi glosofaringian se termină în partea rostrală a nucleului, numai fibrele vagale intră în porţiunea caudală. În consecinţă, neuronii gustativi secundari sînt concentraţi în partea rostrală a nucleului.

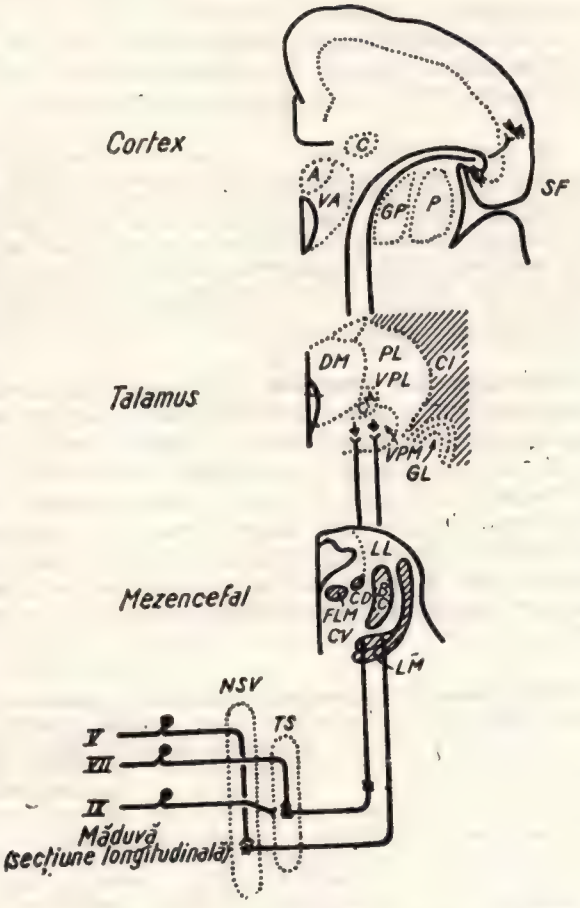


Fig. 219. — Diagramă sumară, foarte schematizată, reprezentînd căile gustative şi somatosenzoriale pentru faţă. A — nucleul talamic anterior; *C* — nucleul caudat; *CM* — n. *centrum medianum*; *CD* — calea trigeminală secundară dorsală; *GP* — *globus pallidus*; *CI* — capsula internă; *GL* — corpul geniculat lateral; *LL* — lemniscul lateral; *DM* — n. dorso-medial; *LM* — lemniscul medial; *FLM* — fasciculul logitudinal medial; *P* — putamen; *PL* — n. posterolateral; *SF* — scizura sylviană; *NSV* — nucleul spinal al nervului al V-lea; *TS* — nucleul tractului solitar; *VA* — n. ventral anterior; *VPL* — n. ventral posterolateral; *VPM* — n. ventral posteromedial (nucleul arcuat); *CV* — calea ventrală secundară trigeminală (Patton şi Ruch, studii nepublicate).

Căile bulbotalamice. Pentru studierea căilor gustative secundare de la măduvă la talamus au fost utilizate atît metode anatomice, cît şi metode fiziologice. Allen [7] a stabilit la cobai fibre în curs de degenerescenţă de la leziuni localizate în porţiunea rostrală a nucleului tractului solitar, de-a lungul lemniscului medial controlateral, spre nucleul ventral şi cel lateral. Cînd leziunile erau situate în regiunea lemniscului medial, el a constatat degenerescenţa retrogradă a celulelor din jumătatea rostrală (gustativă) a nucleului tractului solitar. Experienţele lui Allen sugerează deci că fibrele gustative secundare se continuă cu lemniscul medial. La iepuri, Gerebt-

zoff [36] a urmărit fibrele în curs de degenerescență, după leziunile nucleului tractului solitar, în porțiunea medială a lemniscului medial, în strînsă asociație cu calea trigeminotalamică ventrală.

Nucleul talamic. Există dovezi nete că în talamus, ca și în căile bulbotalamice, sensibilitatea somatică facială și gustativă sînt localizate în arii adiacente. După cum am menționat în capitolul al 14-lea, sistemele somatosenzoriale ascendente (calea spinotalamică, lemniscul medial și căile trigeminale secundare ventrală și dorsală) sînt topografic proiectate pe nucleul talamic posteroventral. Acest nucleu este format din două mase ușor de recunoscut: nucleul posteroventral, situat lateral, și nucleul posteromedial sau nucleul arcuat, situat medial. Fibrele senzoriale de la față formează medial o sinapsă în nucleul arcuat și în acest nucleu au localizat gustul observațiile clinice, anatomice și fiziologice.

La iepure, Gerebtzoff [36] a pus în evidență fibre pe cale de degenerescență spre partea medială a nucleului arcuat după lezarea nucleului tractului solitar. O dovadă directă că nucleul arcuat reprezintă zona talamică în care este localizat gustul a fost obținută prin studii efectuate pe maimuțe cu ajutorul metodei preferinței [20, 49]. De exemplu, două determinări preoperatorii separate ale sensibilității gustative au dat curbe aproape identice pentru prag. După operație, pragul a fost deplasat spre concentrații mai mari, lucru dovedit de faptul că maimuța a băut cantități mari de soluții foarte amare, care erau complet respinse înainte de operație.

Reprezentarea corticală. Pe baza traectului subcortical al fibrelor gustative se poate presupune că centrul cortical pentru gust trebuie să fie situat sau în, sau lîngă regiunea care primește impulsurile somatosenzoriale de la față respectiv porțiunea inferioară a scizurii centrale în apropierea scizurii sylviene. La această arie corticală trimite fibre de proiecție nucleul arcuat, care este nucleul gustativ al talamusului. Faptul că gustul este localizat pe convexitatea emisferei și nu în regiunea hipocampului, așa cum cred mulți, a fost pentru prima oară demonstrat de studiile lui Bremer [24], care a folosit metoda ablației și de observațiile clinice făcute de Börnstein [22, 23].

După Bremer, tulburarea sensibilității gustative la iepuri este consecutivă ablației acelor arii care, la stimulare, produc mișcări de masticație; la această specie, este vorba de aria senzorială-motorie. Electrocorticograma acestei arii la iepuri neanesteziați s-a modificat, cînd pe limbă au fost aplicate soluții de chinină [31]. Gerebtzoff [37] a demonstrat o degenerescență retrogradă în nucleul arcuat la iepurii lui Bremer, la care au fost extirpate ariile gustative-masticatoare. Stimularea electrică a coardei timpanului la pisici declanșează răspunsuri tipice pozitive la suprafață, în porțiunea inferioară a ariei corticale receptoare pentru față și limbă [46]. Celule corticale izolate, răspunzînd la stimularea gustativă, dar nu la cea termică sau tactilă a limbii, au fost observate tot în această regiune [29]. Celulele adiacente au răspuns și la alte modalități, la fel ca la stimularea gustativă [42]. Se pare astfel că, în realitate, gustul nu are o zonă receptoare corticală specială, ci că aceasta primește și impulsuri somatosenzoriale de la față, gură și limbă.

La oamenii cu plăgi prin glonț în regiunea postcentrală inferioară, Börnstein [23] a constatat o reducere heterolaterală a sensibilității gustative și tactile a limbii.

La maimuțe și cimpanzei, leziunile extinse ale suprafeței libere a cortexului rolandic inferior, inclusiv ariile motorii și senzoriale ale întregii fețe, nu au modificat pragul gustativ măsurat prin metoda preferinței. Numai cînd leziunile erau suficient de profunde pentru a include cortexul opercular, și parainsular, situate în adîncime (fig. 219), au apărut tulburări gustative importante

şi de durată [41]. Leziuni distincte, numai ale ariei parainsulare, produc tulburări de gust [56]. Stimularea acestei regiuni la persoane conştiente declanşează senzaţii gustative [50]. Experienţele lui Bagshaw şi Pribram [15] includ cortexul insular şi supratemporal anterior în aceeaşi măsură, ca şi cortexul parainsular. Independent de pliurile cortexului, cortexul parainsular şi cel insular, situate în profunzime, pot fi considerate ca o extensiune inferioară a cortexului senzorial.

Fibrele gustative, care se termină medial de fibrele somatosenzoriale faciale din talamus, trimit proiecţii la o arie corticală inferioară cortexului somatosenzorial al feţei. Localizarea gustului corespunde astfel cu organizarea sistematică în scară a cortexului senzorial şi cu dispoziţia topografică stabilită a sistemelor de proiecţie talamocorticale. Relaţiile dintre căile gustative ascendente şi cele trigeminale sînt prezentate în diagrama din fig. 219. Din cauză că gustul nu are o zonă corticală receptoare „particulară", el nu poate fi clasificat ca un simţ special, comparabil vederii, mirosului şi auzului.

Valoarea biologică a gustului. La prima vedere, gustul pare să fie o modalitate senzorială lipsită de importanţă. Richter [52] însă a arătat că gustul are un rol mare în nutriţie şi în menţinerea unui mediu intern constant în organism. Utilizînd tehnicile preferinţei, el a demonstrat că şobolani care prezintă deficienţe endocrine sau dietetice selecţionează alimente sau lichide conţinînd substanţele necesare pentru corectarea deficienţelor lor. De exemplu un şobolan suprarenalectomizat prezintă un apetit accentuat pentru soluţiile saline şi, dacă i s-ar permite, el ar bea în mod selectiv o cantitate suficientă de clorură de sodiu, nu numai pentru a-şi menţine viaţa, dar şi pentru a cîştiga în greutate ; animalele suprarenalectomizate cărora nu li se dau soluţii saline mor în cîteva zile. În mod similar, un animal căruia i s-au extirpat glandele paratiroide prezintă un apetit crescut pentru soluţiile conţinînd calciu şi acest apetit poate fi abolit prin implante de paratiroidă. Şobolanii cu carenţe vitaminice vor mînca de asemenea în mod selectiv alimentele care conţin vitaminele necesare. Toate aceste tipuri de comportament autoreglatoare, importante din punct de vedere vital, sînt în funcţie de o sensibilitate gustativă intactă. Gustul constituie posibilitatea senzorială prin care se realizează aceste selecţionări discriminative. Animalele cu nervii gustativi periferici secţionaţi nu mai sînt capabile să-şi regleze dietele în scopul corectării deficienţelor, ci tind să mănînce şi să bea fără discriminare.

Mirosul

Mucoasa olfactivă ocupă o suprafaţă de 2,5 cm^2 în fiecare nară, inclusiv treimea superioară a septului şi cornetul superior. O mică parte din aerul care pătrunde în nări în timpul respiraţiei liniştite ajunge la cripta olfactivă. Moleculele cu difuziune rapidă ale substanţelor volatile pot ajunge însă la mucoasă, iar strănutul creează curenţi care ajută la transportarea moleculelor în sus în acest loc închis. Organele terminale sînt formaţiuni în formă de bastonaşe, inclavate într-o masă de epiteliu pigmentar, care conferă mucoasei o culoare gălbuie. Capetele distale ale bastonaşelor sînt subţiate şi se termină în structuri în formă de cupă, de la marginea cărora sînt proiectate 5 sau 6 fibrile asemănătoare firelor de păr [28]. Aceşti „peri" existenţi în mucoasa superioară sînt consideraţi ca fiind o adevărată arie

olfactivă. Capătul proximal al receptorilor se subţiază într-o fibră nervoasă amielinică, care ajunge la bulbul olfactiv prin lama ciuruită. Receptorii au dubla funcţie de recepţie şi conducere, adică ei sînt în acelaşi timp celule receptoare şi celule ganglionare.

Pragurile pentru miros. Pragurile absolute variază considerabil în funcţie de metoda de măsurare, dar concordă în indicarea unei sensibilităţi foarte mari. De exemplu, moscul artificial poate fi decelat într-o concentraţie de numai 0,000 04 mg/l de aer, iar mercaptanul într-o concentraţie de 0,000 000 04 mg/l de aer.

Pragurile relative pot fi măsurate mai uşor şi rezultatele obţinute concordă în mai mare măsură. În timp ce variaţiile de la o persoană la alta se datoresc diferenţelor de construcţie a căilor nazale [32], s-au obţinut serii de valori normale, iar determinările repetate la un singur individ dau valori constante. La femei, rezultatele individuale concordă de asemenea, dar acuitatea creşte înaintea şi în decursul perioadei menstruale.

Primul aparat pentru testarea mirosului la om a fost elaborat de Zwaardemaker. El este alcătuit din două tuburi concentrice. Peretele interior al tubului exterior este poros, astfel încît poate fi saturat cu o soluţie mirositoare. Tubul interior, gradat în unităţi arbitrare de lungime, numite „olfacţii", poate fi inserat în tubul exterior la orice adîncime. Acesta controlează suprafaţa de substanţă mirositoare expusă. Tubul este ţinut în faţa unei nări şi individul inhalează prin el. Din păcate, acest procedeu nu controlează forţa de inhalaţie, care poate influenţa pragul. Pentru a evita această deficienţă, Elsberg [32] a construit un aparat prin care substanţa mirositoare este pompată în nară, în timp ce persoana respectivă îşi reţine respiraţia. Cu acest aparat, minimul de miros indentificabil (MIO) sau pragul este determinat ca fiind cantitatea minimă de aer saturat cu substanţa mirositoare care poate fi percepută cînd este introdusă cu o forţă uniformă.

Aceste metode de testare olfactivă au unele aplicaţii în clinica neurologică. La 74% din bolnavii cu tumori în lobii frontali sau în vecinătatea lor, minimul de miros identificabil a fost găsit crescut [32]. Nu s-au observat modificări la bolnavii cu leziuni la un nivel subtentorial. Din cauza unei insuficiente verificări necropsice a leziunilor, astfel de studii nu au contribuit într-o măsură importantă la înţelegerea modului de funcţionare a diferitelor părţi ale sistemului olfactiv.

Mirosul poate fi testat la animale prin două metode : metoda reflexului condiţionat şi metoda discriminării. În metoda reflexului condiţionat, prezentarea stimulului olfactiv este însoţită de un alt stimul, care provoacă un răspuns motor. În curînd, animalul devine condiţionat, astfel încît răspunsul motor se produce la simpla prezentare a stimulului olfactiv. Deoarece un astfel de comportament este în funcţie de acuitatea olfactivă şi, în consecinţă, de integritatea sistemului olfactiv, leziunile acestuia din urmă influenţează procesul de condiţionare. Un rezultat interesant al unor astfel de studii la cîini constă în aceea că numeroase senzaţii considerate în mod obişnuit ca olfactive au parţial o origine trigeminală [8]. De aceea, astfel de senzaţii au, cel puţin la cîine, o puternică componentă tactilă.

Reflexele condiţionate la inhalarea de usturoi, levănţică, anason, benzol şi xilol, sînt abolite prin secţionarea nervilor olfactivi. Aceste substanţe constituie deci stimuli olfactivi reali. Dar răspunsurile condiţionate la camfor, eucalipt, piridină, acid butiric, fenol, eter şi cloroform, persistă după secţionarea nervului olfactiv şi pot fi abolite numai prin secţionarea atît a nervului olfactiv, cît şi a ramurii maxilare şi a celei nazociliare a nervului trigemen. Prin urmare, numai stimulii olfactivi puri trebuie utilizaţi în studiile asupra siste-

mului olfactiv, deoarece componenta restantă de origine trigeminală poate fi suficientă pentru a provoca un răspuns, chiar în cazul secționării complete a căii olfactive.

În metoda discriminării, animalul este antrenat să facă discriminarea între două vase cu mîncare, pe baza unui stimul olfactiv aflat într-unul din ele. Dacă un singur vas conține hrană, un animal cu simțul olfactiv indemn învață rapid să răspundă adecvat și poate face o discriminare ol-

Fig. 220. — Bulbul olfactiv al unei pisici. Colorație Golgi. Suprafața bulbului-jos; substanța albă-sus. *A* — strat de glomeruli; *B* — strat plexiform extern; *C* — strat de celule mitrale; *D* — strat plexiform intern; *E* — strat de celule granulare și substanță albă; *I, J* — celule granulare; *a, b* — terminații glomerulare ale fibrelor olfactive primare; *c* — terminații glomerulare ale dendritelor celulelor mitrale; *d* — celule viloase; *e* — celulă mitrală; *h* — colaterală recurentă a unui axon de celulă mitrală. (Din Ramón y Cajal).

factivă corectă în aproape 100 % din probe. Dacă mirosul este distrus printr-o leziune nervoasă, animalul nu mai este capabil să facă discriminarea între vase și alege vasul cu mîncare în mod pur întîmplător (corect numai 50%) [43, 62].

Bulbul olfactiv. Axonii proveniți din receptorii olfactivi pătrund în cavitatea craniană prin lama ciuruită a osului etmoid. Pe suprafața ventrală a lobilor frontali, în apropiere de linia mijlocie, ei intră în bulbul olfactiv. Bulbul, ca și retina, constituie o parte a encefalului. La animalele inferioare, el este proeminent și are o cavitate care comunică cu sistemul ventricular al encefalului. La om, cavitatea centrală este obliterată printr-o masă de nevroglie. Lîngă nevroglie se află un strat profund de fibre mielinice, care trec de la bulb la calea olfactivă (fig. 220). Superficial se găsește un strat de fibre amielinice, care reprezintă terminațiile nervului olfactiv. Între cele două straturi de fibre se găsește o masă de substanță cenușie, care conține trei tipuri de neuroni: celulele viloase, celulele mitrale și celulele granulare. Celulele viloase sînt cele mai superficiale. Celulele mitrale formează un strat compact imediat dedesubtul lor. Dendri-

tele ambelor tipuri de celule se dirijează spre periferia bulbului şi se ramifică în terminaţii rotunde, stufoase : glomerulii olfactivi, care formează sinapse cu fibrele olfactive primare. Axonii celulelor mitrale şi viloase ajung în stratul profund de fibre mielinice al bulbului şi trec apoi în tractul olfactiv. Axonii celulelor viloase părăsesc probabil tractul olfactiv pentru a ajunge în bulbul olfactiv controlateral, prin comisura anterioară ; ei nu degenerează în cazul secţionării tractului olfactiv. Celulele mitrale sînt deci neuroni olfactivi secundari. Celulele granulare sînt cele mai profund situate şi trimit axoni scurţi la suprafaţa bulbului.

Discriminarea olfactivă. O varietate uimitoare de mirosuri poate fi percepută chiar de către om, la care mirosul este mult mai puţin fin decît la animalele inferioare. De aceea este interesant să cercetăm cum variază mesajul transmis central, cînd mucoasa este excitată prin mirosuri care pot fi discriminate psihologic. S-a apreciat că într-un singur glomerul converg 26 000 de receptori. De asemenea, fiecare glomerul primeşte axoni de la aproximativ 24 de celule mitrale şi 68 de celule viloase [11]. Această convergenţă şi divergenţă extremă permit o variaţie complexă a tipului de mesaj dirijat central.

Dimensiunile mici, lungimea redusă şi localizarea separată a receptorilor olfactivi împiedică izolarea diferiţilor receptori primari. Totuşi electrozi fini introduşi în substanţa albă centrală a bulbului înregistrează satisfăcător activitatea de vîrf a diferitelor unităţi secundare (axonii celulelor mitrale şi/sau celulelor viloase [4]). La animalul anesteziat, care respiră un aer mirositor, fiecare inspiraţie este însoţită de declanşarea unei activităţi în axonii secundari ; aceasta încetează cînd aerul mirositor este înlocuit de un aer filtrat prin cărbune. În diferitele părţi ale bulbului electrozii înregistrează activitatea diferenţială la diversele substanţe mirositoare. La iepuri, partea anterioară a bulbului răspunde rapid la inhalarea unor substanţe cu miros de fructe, de exemplu acetatul de amil, în timp ce un electrod situat posterior prezintă o înregistrare nesemnificativă. Partea posterioară răspunde însă rapid, cînd la aerul inspirat se adaugă substanţe uleioase mirositoare, de exemplu benzol sau pentan. Adrian [3] sugerează că astfel de diferenţe spaţiale (ca şi unele diferenţe temporale care se pot observa) pot constitui o bază pentru discriminarea mirosurilor.

Dispoziţia spaţială a proiecţiei mucoasei olfactive în bulb poate fi reprezentată grafic, deoarece receptorii ai căror axoni sînt întrerupţi, sînt rapid supuşi unei degenerescenţe retrograde [28]. Prin provocarea unor leziuni discrete ale bulbului şi prin reprezentarea zonelor de atrofie din mucoasă, putem obţine o schemă a tipului spaţial al proiecţiilor. Astfel de studii au dus iniţial la concluzia că nu există o organizare topografică a proiecţiilor în bulb [28]. Ulterior, LeGros Clarck [26] a repetat aceste experienţe şi a constatat că degenerescenţa mucoasei nu a fost complet difuză după leziunile bulbare discrete, ci a tins să se producă sub formă de zone, uneori strict delimitate. Este evident însă că nu există o proiectie punct cu punct a mucoasei în bulb, în sensul că fiecare arie locală a epiteliului senzorial este reprezentată central într-o secvenţă regulată a unor arii echivalente avînd aceleaşi relaţii spaţiale. Cauza o constituie distribuţia plexiformă a fibrelor primare, după ce ating suprafaţa bulbului. Într-un material normal, fibrele olfactive se apropie fără nici o ordine de diverşii glomeruli şi pătrund în ei din diferite direcţii.

În ce priveşte specificitatea receptorilor, Adrian [5] a constatat că, pentru fiecare unitate mitrală izolată, există un miros care o va stimula la o concentraţie prea redusă pentru a afecta alte unităţi aflate în contact cu electrodul. Sensibilitatea selectivă este de obicei maximă pentru o substanţă, dar substanţe înrudite chimic pot fi de asemenea eficiente. El a deosebit patru grupe principale de stimulenţi olfactivi : hidrocarburile aromate, hidrocarburile parafinate, terpenele şi substanţele înrudite, precum şi esterii eterici şi cetonele.

Căile olfactive centrale. La părăsirea bulbului olfactiv, axonii celulelor mitrale şi viloase se reunesc în tractul olfactiv, care se desfăşoară caudal la baza lobilor frontali. Atît tractul olfactiv, cît şi bulbul, provin din encefal, iar fibrele tractului sînt acoperite dorsal de substanţa cenuşie, care se continuă cu substanţa cenuşie a bulbului ; tractul este în realitate un girus, în care substanţa cenuşie a fost mult redusă. Locul de terminare a fibrelor tractului nu a fost pe deplin lămurit. Studiile cele mai recente arată următoarele conexiuni directe : 1) bulbul controlateral (prin comisura anterioară) ; 2) aria prepiriformă şi porţiuni din complexul amigdalian şi 3) tuberculul olfactiv. Contrar afirmaţiilor obişnuite, se pare că nu există conexiuni directe nici cu hipocampul, nici cu aria septală [25]. Spre deosebire de toate celelalte modalităţi senzoriale, mirosul nu pare să aibă o reprezentare talamică.

Trei feluri de experienţe au fost utilizate pentru determinarea funcţiilor diferitelor părţi ale sistemului olfactiv central — ablaţia, stimularea şi înregistrarea electrică. Swann [63, 64] a studiat efectul leziunilor nervoase asupra capacităţii şobolanilor de a face o discriminare între două mirosuri şi de a găsi, într-o grămadă de pămătufuri, pe acela saturat cu substanţa mirositoare corectă pentru a ajunge la hrană. Leziunile septului, complexului amigdalian, lobilor piriformi, complexului hipocampic, fimbriei, fornixului, habenulei şi cortexului din jurul părţii centrale a corpului calos nu au influenţat capacitatea de discriminare. Secţionarea tractului olfactiv a fost singurul procedeu care a avut ca urmare abolirea capacităţii de discriminare. Allen [9] a condiţionat cîini să ridice laba, cînd simţeau un miros de usturoi. Lobectomia temporală bilaterală, ablaţia hipocampului sau distrucţia complexului piriform-amigdalian nu au avut nici un efect asupra acestui reflex condiţionat. În răspunsurile condiţionate mai complexe însă, care au inclus discriminarea între usturoi şi asa fetida, distrucţia bilaterală a complexului piriform-amigdalian a produs abolirea reflexelor. Aceste studii nu sînt concludente.

Studiile prin stimulare se pretează greu la cercetarea diferitelor forme de senzaţie, deoarece ele necesită interpretarea subiectivă a celui care supraveghează răspunsul. Rioch şi Brenner [54] au stimulat ariile olfactive bazale la pisici decorticate cronic. O astfel de stimulare a provocat masticaţie, deglutiţie, adulmecare, salivaţie şi lingere, deci răspunsuri care „par să fie în legătură cu mirosul şi mîncatul".

La iepuri, Hasama [41] a decelat modificări electrice în lobul piriform în cazul aplicării de stimuli olfactivi, iar răspunsurile au fost abolite prin anestezierea mucoasei nazale. Allen [10] a obţinut rezultate similare la cîini, iar Adrian [2] la arici şi pisici. Rose şi Woolsey [55] au decelat, prin stimularea faradică a bulbilor olfactivi, modificări electrice evidente în tractul olfactiv, aria piriformă, amigdale şi în porţiuni ale girusului hipocampic. În experienţe similare pe pisică, Fox şi colab. [35] au plasat electrodul de înregistrare în porţiunile profunde ale creierului cu ajutorul unui instrument Horsley-Clarke. Stimularea bulbului a fost însoţită de potenţiale electrice în cortexul prepiriform, în substanţa ciuruită anterioară şi în lobul piriform. Nici un răspuns nu a fost obţinut din aria paraolfactivă, banda diagonală Broca, nucleii amigdalieni sau hipocamp. Mai recent, Berry şi colab. [19] au înregistrat răspunsuri pe o arie mult mai mare, în care era inclus şi hipocampul. Latenţele răspunsurilor hipocampului au fost mult mai mari decît cele înregistrate în cortexul piriform, ceea ce ne îndreptăţeşte să presupunem că cele dintîi se desfăşoară peste lanţuri de sinapse numeroase.

Senzaţia viscerală

Deoarece fibrele aferente ale sistemului nervos autonom şi ale celui somatic sînt similare, cu excepţia drumului pe care-l urmează, termenul de „aferenţe viscerale simpatice" şi „aferenţe viscerale parasimpatice" nu

implică vreo particularitate funcțională a acestor aferențe, în comparație cu cele somatice (vezi capitolul al 15-lea). În realitate, inervația senzorială a cavităților viscerale provine atît din sistemul nervos autonom, cît și din cel somatic.

Numărul de fibre aferente viscerale care străbat căile somatice nu poate fi evaluat, dar aproximativ 11 000 de fibre aferente viscerale mielinice străbat căile autonome. La aceasta trebuie adăugat un număr neprecizat, dar mare, de fibre aferente viscerale amielinice (tip C), care ajung la măduva spinală prin ambele căi. Fig. 221 prezintă distribuția după dimensiuni a fibrelor aferente autonome viscerale mielinice la pisică. Datele au fost obținute prin numărarea

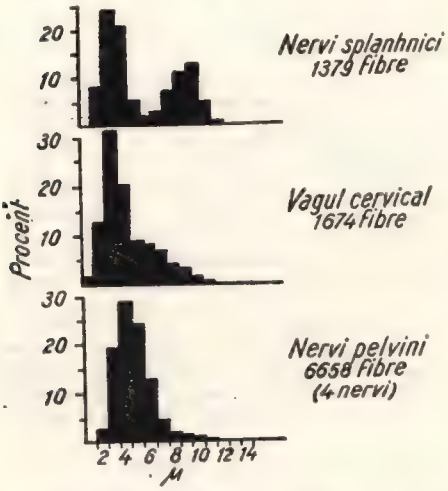


Fig. 221. — Histograma fibrelor aferente mielinice în trunchiurile autonome „demotorizate" care inervează viscerele. Abscisa prezintă diametrele fibrelor în μ; *ordonata* — procentajul de frecvență al fibrelor pentru fiecare diametru. (Din Griffin, Griffin și Patton, studii nepublicate).

și măsurarea fibrelor colorate cu acid osmic, rămase după ce secționarea a produs degenerescența fibrelor eferente. În toți cei trei nervi există vîrfuri proeminente de 3—4 μ (fibre A delta). Nervii spanhnici prezintă un al doilea vîrf între 8 și 11 μ (fibre A beta). Aferențele vagale arătate provin aproape în întregime din formațiuni cervicale și toracice. Potențialele de acțiune compuse declanșate prin stimularea vagului, chiar deasupra diafragmei, prezintă numai o creștere C, iar secțiunile vagului supradiafragmatic „demotorizat" prezintă fibre aferente mielinizate puține sau de loc. Aferențele vagului de la organele abdominale sînt aproape toate nemielinizate.

Fibrele aferente reflexe. Nu toate fibrele aferente viscerale sînt cu adevărat senzoriale. Multe din ele formează conexiuni reflexe în măduvă și bulb fără să trimită proiecții la centrii senzoriali superiori. Astfel de fibre nu mediază senzația conștientă. Originea fibrelor aferente viscerale și funcțiile senzoriale și reflexe pe care le asigură sînt prezentate în diagrama din fig. 222. Segmentele aferente ale arcurilor reflexe care controlează fenomenele viscerale vitale — reflexele cardiace, reflexele aortice, reflexul Hering-Breuer, micțiunea etc. — sînt fără excepție localizate în *nervii parasimpatici.* Este adevărat că o stimulare a capătului central al nervului splanhnic va produce o creștere a tensiunii arteriale, precum și descărcări reflexe polisinaptice în rădăcinile ventrale adiacente, dar acestea sînt de fapt reflexe dureroase. Stimularea moderată a mezenterului [39] sau stimularea ușoară a capătului central al nervului splanhnic, deși adecvate pentru a excita fibrele aferente A beta, nu produc o descărcare reflexă.

Aceasta are loc numai dacă stimulii sînt suficient de puternici pentru a excita fibrele A delta [13]. Fibrele aferente simpatice, deşi abundente, nu sînt esenţiale pentru reglarea reflexă a organelor viscerale. Reflexele provenind de la fibrele aferente parasimpatice sînt reflexe de reglare, care se produc în condiţii normale de viaţă, în timp ce reflexele de la fibrele aferente simpatice se produc ca un răspuns la stimuli puternici şi în condiţii patologice. Contrastul dintre funcţia motorie simpatică şi parasimpatică (Cannon) se aplică în aceeaşi măsură la funcţia aferentă. Fibrele aferente simpatice sînt „dispensabile".

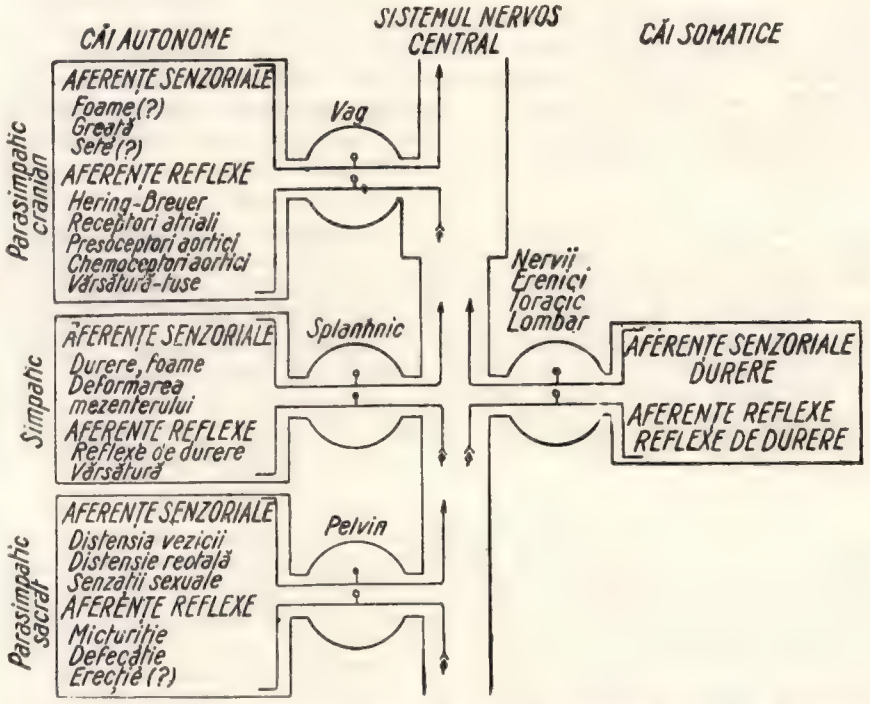


Fig. 222. — Diagramă prezentînd originea şi funcţia fibrelor aferente viscerale.

În acest capitol s-a discutat despre fibrele senzoriale viscerale. Fibrele aferente reflexe viscerale sînt descrise în capitolele care se referă la sistemele de organe pe care le inervează.

Aferenţele viscerale senzoriale şi căile lor centrale

Aferenţele somatice şi simpatice. Stimularea nocivă (ciupirea, arsura, aplicaţia de NaCl hipertonică sau de acid) a diafragmei declanşează o succesiune de potenţiale de vîrf mici, conduse centripet, în nervul frenic [38]. Stimularea tactilă uşoară este fără efect. Cînd nervul este subdivizat, pot fi înregistrate unde de vîrf individuale, iar vitezele de conducere pot fi evaluate pe baza dimensiunii undelor şi a duratei. Aceste studii arată că

fibrele active sînt de dimensiunea A delta sau C. Unde de vîrf mici similare apar în nervul splanhnic, dacă intestinul este pensat [39]. Undele peristaltice puternice şi contracţiile spastice ale peretelui intestinal, provocate prin aplicaţia locală de acetilcolină, excită de asemenea fibrele splanhnice A delta şi C. Apare astfel că durerea viscerală şi cea cutanată sînt conduse de fibre similare.

Stimularea mecanică uşoară a mezenterului declanşează în nervul splanhnic unde de vîrf mari, cu viteze de conducere care se încadrează în limitele grupului A beta [39]. Aceste fibre inervează corpusculii Pacini din mezenter [59]. Totuşi, unele din fibrele aferente splanhnice mari trebuie să se termine în alte categorii de receptori, deoarece există mai multe fibre aferente splanhnice mari decît corpusculi Pacini [13]. Funcţia senzorială a corpusculilor Pacini din mezenter nu este pe deplin clarificată. Ei sînt receptori care se adaptează rapid şi sînt deosebit de sensibili la deformările mecanice; vibraţia aerului produsă de vocea vorbită este deseori suficientă pentru a provoca o succesiune scurtă de unde de vîrf.

Atît grupa A beta, cît şi grupa A delta, trimite proiecţii la scoarţa cerebrală şi astfel probabil stau la baza senzaţiei conştiente. Stimularea nervului splanhnic declanşează potenţiale tipice pozitive de suprafaţă în girusul postcentral controlateral [12]. Zona receptoare a splanhnicului este situată între — şi se suprapune — cu ariile pentru membrele toracice şi pelviene în cortexul somatosenzorial. O proiecţie topografică similară a impulsurilor splanhnice se obţine în partea laterală a nucleului talamic posteroventral [45]. Aceasta concordă cu ceea ce este de aşteptat în cazul unui sistem organizat topografic. Nu pare să existe o arie corticală sau talamică specială destinată senzaţiei viscerale ca o senzaţie opusă celei somatice.

Stimuli slabi, liminari pentru fibrele A beta, produc o undă corticală lină, cu o latenţă de 8—12 milisec. Stimularea mecanică a mezenterului produce un răspuns similar, deşi latenţa poate fi puţin mai mare (15 milisec.). Şocuri mai puternice, recrutînd fibre A gamma-delta în descărcarea aferentă produc o undă dublă, cea de a doua undă (latenţa aproximativ 20 milisec.) fiind suprapusă peste porţiunea ascendentă a celei dintîi. Astfel cel puţin unele din impulsurile conduse de fibrele aferente A gamma-delta ajung la scoarţă. Calea spinală pentru fibrele aferente mari este prin coloanele dorsale; şocuri destul de puternice pentru a excita fibrele A gamma-delta declanşează o activitate electrică în coloana anterolaterală controlaterală [13].

Conducerea impulsurilor aferente viscerale la scoarţă este condiţionată de activitatea din fibrele aferente somatice. Un şoc aplicat nervului splanhnic, care provoacă un răspuns cortical maximal cînd este emis singur, poate produce un răspuns redus sau chiar nici un răspuns, dacă este precedat de un şoc aplicat fibrelor aferente somatice [14]. Blocajul conducerii impulsurilor splanhnice poate avea loc şi în cazul stimulării tactile prealabile a pielii. Interacţiunea blocantă este uşor demonstrată la nivel talamic. Ea poate explica eficienţa iritaţiei cutanate (cataplasme de muştar) în uşurarea durerii viscerale.

Nervul vag. Dovada unei proiecţii corticale specifice a fibrelor aferente vagale este mult mai puţin clară. Prin stimularea repetată a vagului la pisici, Bailey şi Bremer [16] au produs modificări ale activităţii electrice spontane a scoarţei deasupra orbitei. Această regiune corticală primeşte impulsuri somatosenzoriale de la faţă. Pentru a elimina efectul hipoten-

siunii reflexe, experienţele au fost efectuate pe animale neanesteziate, cu măduva spinală secţionată transversal la nivelul cervical („encefalul izolat" al lui Bremer). Deoarece această operaţie cruţă reflexele din regiunea capului şi feţei, modificările observate în activitatea corticală pot fi secundare mişcărilor provocate reflex. Mai recent, Dell [30], folosind de asemenea preparate de „encefal izolat", a înregistrat răspunsuri corticale cu latenţă scurtă (8—10 milisec.) la stimularea vagului. Aria corticală care a răspuns se afla în partea inferioară a ariei somatosenzoriale a feţei. În talamus, răspunsuri cu o latenţă de 5—6 milisec. au fost înregistrate în nucleii liniei mediane, medial faţă de nucleii de releu somatosenzoriali ai feţei. Alţi cercetători, care au utilizat animale anesteziate, nu au putut înregistra răspunsuri corticale specifice la stimularea vagului [57, 58].

La oamenii conştienţi, stimularea cortexului postcentral în scizura sylviană declanşează senzaţii reflectate în faringe [50]. Greaţă, „senzaţia de cădere a stomacului", eructaţii, vărsături se pot produce ca urmare a excitării insulei Reil. Este însă posibil ca efectul primar să fie motor, iar senzaţiile să fie secundare.

Majoritatea fibrelor aferente vagale mielinice par să deservească funcţii pur reflexe. Senzaţiile produse prin iritarea faringelui sau mucoasei arborelui respirator (stimulul adecvat pentru reflexul de vomă sau de tuse) pot fi deservite de fibre aferente mielinice, deoarece aceste formaţiuni sînt în mod cert inervate cu unele din fibrele aferente mai mari ale vagului. Totuşi, am văzut că organele abdominale au puţine sau chiar de loc fibre aferente vagale mielinice. O proiecţie corticală specifică a impulsurilor care străbat fibrele C nu a fost niciodată clar demonstrată prin metodele de înregistrare electrice. Aceasta se poate datori faptului că potenţialele conduse în fibrele mici sînt reduse, sau poate arăta că senzaţiile mediate de fibrele C sînt elaborate la niveluri subcorticale.

Nervul pelvian. Stimularea capătului central al nervului pelvian provoacă răspunsuri corticale primare mici în partea cea mai medială a cortexului somatosenzorial pentru membrul inferior, la care sînt proiectate impulsurile tactile din segmentele sacrate. Descărcări au fost înregistrate şi în coloanele dorsale, deşi se presupune că nu este calea spinală exclusivă pentru impulsurile care vin de la vezică. Dacă aceste răspunsuri reprezintă substratul nervos al senzaţiei vezicale sau genitale nu este încă stabilit; stimularea corticală la bolnavii conştienţi nu produce nici micţiune şi nici senzaţii care se pot reflecta la vezică [50]. În mod analog, stimularea electrică a cortexului nu provoacă senzaţii sexuale, deşi senzaţii neerotice controlaterale proiectate la organele genitale se produc în cazul stimulării girusului postcentral pe suprafaţa medială a emisferei respective.

Erickson [33] a comunicat cazul unei bolnave la care o tumoare a coasei, ce comprima lobul paracentral, producea accese caracterizate prin senzaţii erotice şi o dorinţă intensă de contact sexual. Bolnava descria senzaţiile ca fiind mai intense de partea opusă tumorii. Iniţial i s-a pus diagnosticul de nimfomanie şi s-a recurs la o încercare nereuşită de producere a unei menopauze artificiale prin iradiere ovariană. Diagnosticarea ulterioară şi corectă şi extirparea tumorii au dus la dispariţia simptomelor.

Rezumat. Două caracteristici sînt de remarcat în proiecţiile corticale ale fibrelor aferente viscerale autonome. În primul rînd, în ciuda originii lor comune din formaţiunile viscerale, cei trei nervi au zone receptoare corticale separate. Aceasta se datoreşte faptului că ei intră în sistemul nervos la niveluri diferite: sacrat, toracic şi bulbar. Tipul segmentar în

ce privește ordinea influxului aferent este păstrat în localizarea corticală, care nu respectă nici asemănarea funcțională, nici apropierea anatomică a organelor reprezentate [59]. În al doilea rînd, arii relativ mici ale scoarței sînt destinate viscerelor. Aceasta corespunde cu discriminarea spațială redusă a senzațiilor viscerale, în comparație, de exemplu, cu senzația tactilă cutanată, cu vederea sau cu auzul, care au zone receptoare corticale extinse. O discriminare spațială precisă necesită — se pare — un mare număr de celule corticale.

Senzațiile organice

În capitolul precedent s-a arătat că durerea viscerală este mediată în mod special de fibrele aferente care merg împreună cu nervii somatici și simpatici. Celelalte senzații provenind de la organele viscerale (foame, sete, preaplin vezical, senzații sexuale etc.) sînt denumite „senzații organice". Senzațiile organice semnalează necesitățile corpului și determină un comportament care satisface aceste necesități. Ele sînt deservite atît de fibre aferente simpatice, cît și de fibre aferente parasimpatice.

Foamea. Foamea, definită generic ca fiind complexitatea de procese care duc la ingerarea hranei, are minimum trei componente: apetitul, senzațiile de foame și o a treia componentă fără nume, o stare fiziologică sau un impuls al foamei, care duce la ingerarea hranei.

Apetitul. Termenul „apetit" se referă la o preferință pentru mîncare, care „se naște din trăirea unor plăceri prealabile; este o dorință, o așteptare sau o poftă pentru ceva deosebit de dezirabil" (Cannon). Asociate cu apetitul sînt reflexele gastrointestinale condiționate. Vederea, mirosul sau gustul mîncării favorite declanșează o secreție abundentă de salivă și suc gastric, în timp ce prezentarea similară a unei mîncări care nu-i place persoanei respective constituie un stimul mult mai puțin puternic. Deoarece în majoritatea cazurilor obezitatea pare să rezulte dintr-un apetit mare, care este lăsat să se manifeste fără restricții, ea reprezintă deseori în primul rînd o problemă psihologică. Deși experiența anterioară este de cea mai mare importanță în determinarea apetitului, factorii genetici determină în mod evident preferințele de hrană ale diferitelor specii; de exemplu, leii nu mănîncă roșii, iar maimuțele nu mănîncă carne. Apetitul, așa cum se reflectă din tipurile de preferință pentru hrană, poate fi influențat și de deficiențe dietetice sau metabolice, după cum am arătat în partea anterioară referitoare la gust. Preferința este în mod invariabil de un tip care combate sau stimulează deficiența. Mecanismul unor astfel de modificări homeostatice ale apetitului este greu de înțeles.

Senzațiile de foame. Deși apetitul poate determina *ceea ce* mîncăm în condițiile de liberă alegere, el nu determină *cînd* și *cît* mîncăm. La oameni, frecvența meselor este în mare măsură determinată de obiceiul social și de apetit. Există totuși un mecanism fiziologic care semnalează că este momentul să mîncăm — *senzațiile de foame.* Ele au fost descrise ca o „durere sau strînsoare foarte neplăcută sau ca o senzație de roadere sau de presiune, care se reflectă în epigastru". Senzațiile de foame se produc periodic și cu o anumită regularitate. Înainte de 1911, senzația de foame era considerată o senzație de golire a rezervelor de hrană din corp

în sînge sau ţesuturi. Cannon a descoperit că durerea de foame reprezintă o senzaţie declanşată prin contracţiile stomacului gol.

Frecvenţa şi amplitudinea contracţiilor de foame sînt maxime cînd stomacul este gol. Ele dispar prompt o dată cu ingerarea hranei şi sînt temporar oprite prin mestecare sau înghiţire fictivă, prin fumat, alcool sau strîngerea curelei. Stările emoţionale puternice suprimă de asemenea aceste senzaţii. Somnul însă nu le inhibează. Agitaţia şi visele sînt asociate cu apariţia contracţiilor de foame, aşa cum s-a dovedit printr-o tehnică de înregistrare simultană (Carlson). Copiii nou-născuţi sînt agitaţi înainte de ora mesei, ca şi cum ar resimţi senzaţii neplăcute care-i tulbură, iar activitatea dezorientată a şobolanilor care poate fi interpretată ca o căutare a hranei, este asociată cu apariţia contracţiilor de foame. Observaţii recente sugerează că nu senzaţiile de foame produc o creştere a activităţii dezordonate, ci că ambele sînt manifestările unui fenomen mai profund. De exemplu, diminuarea nivelului glicemiei prin injectarea de insulină măreşte contracţiile de foame, activitatea spontană şi senzaţia de foame. În caz de post prelungit, senzaţiile de foame dispar după primele cîteva zile, dar contracţiile de foame persistă. Aceasta pare că se datoreşte unui proces de adaptare central.

Contracţiile de foame, atît cele declanşate spontan, cît şi cele provocate prin injecţii de insulină, sînt suprimate prin vagotomie [60]. De aceea este greu de demonstrat ipoteza după care calea aferentă a senzaţiilor de foame ar fi cea vagală. Cel puţin o parte din impulsuri trec prin căile simpatice. Grossman şi Stein [40] au arătat că simpatectomia suprimă senzaţiile de foame, deşi contracţiile persistă. Acest lucru nu este surprinzător, deoarece aşa-zisa jenă provocată de foame este o senzaţie neplăcută asemănătoare durerii, care este desigur mediată prin căile simpatice *.

Foamea ca un impuls. Deşi contracţiile de foame semnalizează sistemului nervos faptul că stomacul este gol (şi poate şi hipoglicemia), ele nu sînt esenţiale pentru menţinerea unei ingestii de hrană suficiente pentru a asigura balanţa calorică. Nici vogotomia (Bash, Morgan) şi nici gastrectomia (Tsang) nu influenţează în măsură importantă ingestia de hrană, activitatea de căutare a hranei sau menţinerea greutăţii. La persoanele vagotomizate, hipoglicemia produsă prin injecţii de insulină nu mai declanşează contracţii de foame, dar de obicei creează o dorinţă de a mînca [40]. În sfîrşit, încetarea contracţiilor de foame (care se produce o dată cu ingerarea cîtorva „guri" de alimente) nu este corelată cu sfîrşitul mesei. Mai degrabă masa se desfăşoară în continuare normal, pînă cînd numărul de calorii ingerate este suficient pentru a se putea face faţă solicitărilor. Şobolani maturi ţinuţi la un regim alimentar amestecat cu celuloză sau caolin mănîncă cantităţi crescute şi îşi menţin constant aportul caloric şi greutatea [1]. De asemenea, regimurile alimentare bogate în grăsimi şi cu un înalt conţinut caloric duc la scăderea ingestiei, pînă la realizarea unui aport caloric constant ** [61]. Trebuie deci să tragem concluzia

* Cercetările recente ale lui Grossman (1962) au precizat că în regiunea hipotalamică, între fornix şi tractusul mamilotalamic, se găsesc elemente neuronale, care participă la reglarea ingerării de apă şi alimente. Aplicarea cîtorva cristale de noradrenalină la nivelul acestor neuroni exagerează ingestia de alimente, iar administrarea de acetilcolină stimulează ingerarea de apă.

Că un astfel de mecanism neurochimic are valoare biologică o demonstrează şi faptul că substanţele simpaticolitice şi parasimpaticolitice reduc senzaţia de foame şi sete (nota Editurii medicale).

** O astfel de reglare a aportului ingerat pentru menţinerea unui aport caloric constant necesită mai multe zile. Balanţa calorică este deci o reglare pe termen relativ lung şi nu influenţează cantitatea ingerată la una din mese.

că *foamea ca stare fiziologică, care duce la ingerarea de alimente în cantităţi adaptate consumului de energie, este altceva decît foamea ca o senzaţie.* Foamea ca un impuls este discutată în capitolele al 10-lea şi al 22-lea.

Setea [67]. Setea, ca şi foamea, pare să constea dintr-o componentă senzorială şi o stare fiziologică sau un impuls. Componenta senzorială este mediată de nervul glosofaringian şi de nervul vag, care semnalează uscăciunea gîtului ce însoţeşte deshidratarea. Secreţia salivară, de exemplu, scade accentuat pe măsură ce înaintează deshidratarea; în cazul unui deficit de apă de 8 % din greutatea corporală (calculat pe baza pierderii de greutate în cursul deshidratării), secreţia salivară coboară pînă la zero. Rezultă o senzaţie de uscăciune a mucoaselor. Această senzaţie poate fi abolită prin anestezierea mucoasei sau prin administrarea unor medicamente care să stimuleze fluxul salivar.

Prezenţa sau absenţa unei senzaţii de uscăciune bucală sau faringiană nu reglează însă frecvenţa ingerării sau cantitatea de lichid ingerat. Nici secţionarea nervilor al IX-lea şi al X-lea şi nici extirparea glandelor salivare nu influenţează ingestia de apă. Medicamentele (de exemplu, pilocarpina) care stimulează secreţia salivară, previn uscăciunea gurii, dar nu modifică cantitatea de apă ingerată de indivizii deshidrataţi. Este evident, deci, că există un impuls al setei sau o nevoie acută de a bea, care este relativ independentă de componenta senzorială a setei.

Mecanismul setei ca un impuls este în întregime necunoscut, dar experienţele arată că intensitatea impulsului este în legătură directă cu deficitul de apă. Un cîine deshidratat, căruia i se dă apă, bea imediat suficient pentru a înlocui deficitul său de apă, şi pentru a aduce conţinutul în lichid al corpului la pragul de diureză. Cu alte cuvinte, în decurs de cîteva momente, toată apa pe care o va conţine corpul trece prin faringe şi poate fi măsurată cu oarecare exactitate [18]. Acelaşi comportament îl prezintă şi cîinii cu o fistulă esofagiană, care împiedică apa ingerată de a ajunge în stomac; de aceea activarea receptorilor din stomac nu constituie un mijloc pentru a opri băutul. De fapt, dacă în stomacul unui cîine deshidratat se introduce prin capătul distal al fistulei o cantitate suficientă de apă pentru a înlocui deficitul, cîinele va bea fictiv acea cantitate, dacă apa i se dă imediat. Dacă intervalul dintre pregătirea pentru băut şi prezentarea apei este de 20 de minute sau mai mult, cîinele nu mai bea. Se pare deci că este vorba de două satisfaceri: una temporară, produsă de trecerea unei cantităţi adecvate de apă prin faringe, şi o a doua, de mai lungă durată, care urmează după absorbţia şi distribuţia apei din stomac.

Omul deshidratat are în mai mică măsură posibilitatea să-şi înlocuiască deficitul de apă, decît cîinele sau iepurele; în decurs de 30 de minute după întreruperea unui post de apă, omul poate înlocui numai circa 80 % din deficit. Totuşi, omul deshidratat are o nevoie urgentă să-şi înlocuiască deficitul de apă şi această nevoie nu este influenţată de medicamente. Deshidratarea, atît la om, cît şi la animale, este însoţită de anorexie, dar ingerarea unor cantităţi moderate de hrană nu influenţează impulsul setei. Dieta de elecţie în cursul carenţării de apă este dieta de glucide, deoarece din oxidarea acestora rezultă un mol de apă pentru fiecare mol metabolizat şi deoarece celălalt produs de ardere a lor, CO_2, nu necesită apa pentru excreţie.

Greaţa [21]. Greaţa este o senzaţie neplăcută, vag reflectată în epigastru şi abdomen şi deseori culminînd cu vărsături. Vărsătura nu urmează însă totdeauna după greaţă şi nici greaţa nu trebuie neapărat să preceadă vărsătura. Vărsătura produsă prin iritarea mecanică a faringelui şi „vărsătura în proiectil" a copiilor cu tumori în ventriculul al IV-lea sau în

apropierea acestuia se pot produce fără greață. La animale, salivația, deglutiția și lingerea ritmică care preced vărsăturile sînt deseori considerate ca semne de greață. Cu unele emetice, de exemplu glicozizii cardiaci poate fi elaborat un răspuns condiționat de vomă, care sugerează că astfel de medicamente provoacă atît greață reală, cît și vărsături.

Stimularea centrului de vărsătură din formațiunea reticulară dorsolaterală a măduvei produce în mod consecvent vărsături la pisicile decerebrate [21]. Aceste vărsături au un caracter exploziv, sînt legate de stimul (adică persistă numai în timpul aplicării stimulului) și pot fi declanșate în mod repetat. Ele sînt comparabile cu vărsăturile în proiectil, deseori neasociate cu greața, care se observă în tumorile cerebelare. Greața și vărsătura spontană se produc ca răspuns la o varietate largă de stimuli. Emeticele produc greață și vărsături, fie exclusiv printr-o acțiune centrală, fie printr-o acțiune asociată periferică și centrală. Acțiunea centrală nu se exercită direct asupra centrului de vărsătură din formațiunea reticulară, ci asupra „unei zone de declanșare chemoreceptoare", situată în apropierea fasciculului solitar și ariei extreme, dorsal față de centrul de vărsătură.

Leziunile zonei de declanșare duc la abolirea vărsăturilor provocate de apomorfina administrată intravenos sau *per os*, în timp ce vagotomia asociată cu simpatectomia abdominală nu au nici un efect [21]. Leziunile din această zonă nu previn vărsăturile provocate prin administrarea de sulfat de cupru, în timp ce vagotomia, asociată cu simpatectomia abdominală, mărește pragul și prelungește latența vărsăturii. Eficiența sulfatului de cupru intravenos nu este modificată de denervația periferică. Nici sulfatul de cupru și nici apomorfina nu provoacă vărsături cînd centrul de vărsătură este selectiv distrus și cînd zona de declanșare este lăsată indemnă. Acțiunea emetică a glicozizilor digitalei este mult redusă prin distrugerea zonei de declanșare, dar doze mari produc vărsături întîrziate, chiar dacă intestinul este denervat, iar zona de declanșare este extirpată.

Impulsurile din cavitatea abdominală care produc greața și vărsăturile trec atît prin calea vagală, cît și prin cea simpatică, însă predomină impulsurile care trec prin calea vagală. Sulfatul de cupru, mușt arul, peritonita cu *Esch. coli*, enterotoxina stafilococică și distensia căii biliare declanșează greață și vărsături, care sînt ameliorate prin vagotomie, dar nu sînt suprimate decît prin asocierea vagotomiei cu simpatectomia abdominală. Vărsăturile care rezultă din distensia intestinală experimentală (care simulează ocluzia intestinală) sînt suprimate prin simpatectomie, dar anorexia (care probabil indică greața) persistă pînă la secționarea vagilor.

Răul de mișcare. Termenul de „rău de mișcare" este inexact; mișcarea continuă cu o viteză uniformă într-o singură direcție nu produce greață. Numai cînd viteza sau direcția mișcării este variată în mod repetat apare greața. De aceea „răul de accelerare" este un termen mai adecvat. Receptorii responsabili se află în aparatul vestibular; prin secționarea nervului al VIII-lea sau labirintectomie, animalele susceptibile devin imune la accelerație. De asemenea greața poate fi provocată prin irigarea urechii cu soluții fierbinți sau reci, care stimulează receptorii vestibulari, dînd naștere la curenți de convecție în endolimfă. În sfîrșit, greața și vărsăturile însoțesc în mod obișnuit accesele de ameteală în labirintita acută și în sindromul Menière.

Cînd accelerația provocatoare este liniară, ca într-un ascensor sau într-un vehicul a cărui accelerație se desfășoară în linie dreaptă, impulsurile

responsabile provin în mare măsură din macula saculei. Acceleraţia unghiulară stimulează în special crestele canalelor semicirculare şi greaţa care rezultă este însoţită de nistagmus. Multe acceleraţii care produc greaţă au atît componente liniare, de exemplu mişcarea vapoarelor, a avioanelor şi a automobilelor, cît şi unghiulare, dar componentele liniare constituie partea mai importantă a mişcării. Susceptibilitatea la greaţă, datorită unor astfel de mişcări, este influenţată de poziţia capului. De exemplu, poziţia orizontală reduce susceptibilitatea la acceleraţiile care simulează condiţiile dintr-o barcă. După cum se ştie, unele „răuri de accelerare" au o componentă psihosomatică puternică, unii indivizi prezentînd accese chiar mai înainte ca vaporul să părăsească portul sau avionul solul. Atitudinea psihologică, condiţionată de experienţa trecută, teama de accidente, obscurantismul influenţează, fără îndoială, susceptibilitatea faţă de răul de accelerare, dar reacţia fiziologică există separat de facilitarea psihică.

Mecanismul central al greţei de accelerare nu este clar. Stimularea rădăcinilor vestibulare descendente provoacă mişcările caracteristice vărsăturii, însă nu vărsătura propriu-zisă. Prin extirparea nodulului, a uvulei şi a piramidei din cerebel, animalele de experienţă devin imune la răul de mişcare [65].

Alcaloizii din beladona, barbituricele şi unele antihistaminice sînt utile în combaterea răului de mişcare. Toate aceste medicamente sînt deprimante pentru sistemul nervos central şi produc stări de somnolenţă. Dacă eficienţa lor se datoreşte exclusiv unei astfel de acţiuni generale sau dacă unele medicamente au o acţiune specifică asupra aparatului vestibular, acest lucru nu a fost elucidat pînă acum.

BIBLIOGRAFIE

1. ADOLPH E. F. — *Amer. J. Physiol.*, 1947, *151* : 110.
2. ADRIAN E. D. — *J. Physiol.*, 1942, *100* : 459.
3. ADRIAN E. D. — *Brit. med. Bull.*, 1950, *6* : 330.
4. ADRIAN E. D. — *Année Psychol.*, 1951, *50* : 107.
5. ADRIAN E. D. — *Brit. med. J.*, 1954, *1* : 287.
6. ALLEN W. F. — *J. comp. Neurol.*, 1923, *35* : 171.
7. ALLEN W. F. — *J. comp. Neurol.*, 1923, *35* : 275.
8. ALLEN W. F. — *Amer. J. Physiol.*, 1937, *118* : 532.
9. ALLEN W. F. — *Amer. J. Physiol.*, 1941, *132* : 81.
10. ALLEN W. F. — *Amer. J. Physiol.*, 1943, *139* : 553.
11. ALLISON A. C. şi WARWICK R. T. T. — *Brain*, 1949, *72* : 186.
12. AMASSIAN V. E. — *J. Neurophysiol.*, 1951, *14* : 433.
13. AMASSIAN V. E. — *J. Neurophysiol.*, 1951, *14* : 445.
14. AMASSIAN V. E. — *Res. Publ. Ass. nerv. ment. Dis.*, 1952, *30* : 371.
15. BAGSHAW M. H. şi PRIBRAM K. H. — *J. Neurophysiol.*, 1953, *16* : 499.
16. BAILEY P. şi BREMER F. — *J. Neurophysiol.*, 1938, *1* : 405.
17. BEIDLER L. M. — *J. Neurophysiol.*, 1953, *16* : 595.
18. BELLOWS R. T. şi VAN WAGENEN W. P. — *Amer. J. Physiol.*, 1939, *126* : 13.
19. BERRY C. M., HAGAMEN W. D. şi HINSEY J. C. — *J. Neurophysiol.*, 1952, *15* : 139.
20. BLUM M., WALKER A. E. şi RUCH T. C. — *Yale J. Biol. Med.*, 1943, *16* : 175.
21. BORISON H. L. şi WANG S. C. — *Pharmacol. Rev.*, 1953, *5* : 193.
22. BÖRNSTEIN W. S. — *Yale J. Biol. Med.*, 1940, *12* : 719.
23. BÖRNSTEIN W. S. — *Yale J. Biol. Med.*, 1940, *13* : 133.
24. BREMER F. — *C. R. Soc. Biol. (Paris)*, 1923, *89* : 432.
25. BRODAL A. — *Brain*, 1947, *70* : 179.
26. CLARK W. E. LeGROS — *J. Neurol. Psychiat.*, 1951, *14* : 1.
27. CLARK W. E. LeGROS şi MEYER M. — *Brain*, 1947, *70* : 304.

28. CLARK W. E. LeGROS şi WARWICK R. T. T. — *J. Neurol. Psychiat.*, 1946, *9* : 101.
29. COHEN M. J., LANDGREN S., STRÖM L. şi ZOTTERMAN Y. — *Acta physiol. scand.*, 1957, *40* (Suppl. 135): 1.
30. DELL P. — *J. Physiol. Path. gén.*, 1952, *44* : 471.
31. ECTORS L. — *Arch. int. Physiol.*, 1936, *43* : 267.
32. ELSBERG C. A., în GLASSER O. — ed. *Medical physics*, Chicago, Year Book Publishers, 1944.
33. ERICKSON T. C. — *Arch. Neurol. Psychiat. (Chicago)*, 1945, *53* : 226.
34. FOLEY J. O. — *Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.)*, 1945, *60* : 262.
35. FOX C. A., McKINLEY W. A. şi MAGOUN H. W. — *J. Neurophysiol.*, 1944, *7* : 1.
36. GEREBTZOFF M. A. — *Cellule*, 1939, *48* : 91.
37. GEREBTZOFF M. A. — *Arch. int. Physiol.*, 1941, *51* : 199.
38. GERNANDT B. — *Acta physiol. scand.*, 1946, *12* : 255.
39. GERNANDT B. şi ZOTTERMAN Y. — *Acta physiol. scand.*, 1946, *12* : 56.
40. GROSSMAN M. I. şi STEIN I. F. Jr. — *J. appl. Physiol.*, 1948, *1* : 263.
41. HASAMA B. — *Pflüg. Arch. ges. Physiol.*, 1934, *234* : 748.
42. LANDGREN S. — *Acta physiol. scand.*, 1957, *40* : 210.
43. LASHLEY K. S. şi SPERRY R. W. — *Amer J. Physiol.*, 1943, *139* : 446.
44. LEWIS D. şi DANDY W. E. — *Arch. Surg.*, 1930, *21* : 249.
45. PATTON H. D. şi AMASSIAN V. E. — *Amer. J. Physiol.*, 1951, *167* : 815.
46. PATTON H. D. şi AMASSIAN V. E. — *J. Neurophysiol.*, 1952, *15* : 245.
47. PATTON H. D. şi RUCH T. C. — *J. comp. Psychol.*, 1944, *37* : 35.
48. PATTON H. D., RUCH T. C. şi FULTON J. F. — *Fed. Proc.*, 1946, *5* : 79.
49. PATTON H. D., RUCH T. C. şi WALKER A. E — *J. Neurophysiol.*, 1944, *7* : 171.
50. PENFIELD W. şi RASMUSSEN T. — *The cerebral cortex of man*, New York, MacMillan, 1950.
51. PFAFFMANN C. — *Handbook of Physiology*, 1959, 1 (1): 307.
52. RICHTER C. P. — *Harvey Lect.*, 1943, *38* : 63.
53. RICHTER C. P. şi MACLEAN A. — *Amer. J. Physiol.*, 1939, *126* : 1.
54. RIOCH D. McK. şi BRENNER C. — *J. comp. Neurol.*, 1938, *68* : 491.
55. ROSE J. E. şi WOOLSEY C. N. — *Fed. Proc.*, 1943, *2* : 42.
56. RUCH T. C. şi PATTON H. D. — *Fed. Proc.*, 1946, *5* : 89.
57. RUCH T. C., PATTON H. D. şi AMASSIAN V. E. — *Res. Publ. Ass. nerv. ment. Dis.*, 1952, *30* : 403.
58. SACHS E. Jr., BRENDLER S. J. şi FULTON J. F. — *Brain*, 1949, *72* : 227.
59. SHEEHAN D. — *J. Anat. (Lond.)*, 1932, *67* : 233.
60. STEIN I. F. Jr., şi MEYER K. A. — *Surg. Gynec. Obstet.*, 1948, *86* : 473.
61. STROMINGER J. L., BROBECK J. R. şi CORT R. L. — *Yale J. Biol. Med.*, 1953, *26* : 55.
62. SWANN H. G. — *J. comp. Psychol.*, 1933, *15* : 229.
63. SWANN H. G. — *J. comp. Neurol.*, 1934, *59* : 175.
64. SWANN H. G. — *Amer. J. Physiol.*, 1935, *111* : 257.
65. TYLER D. B. şi BARD P. — *Physiol. Rev.*, 1949, *29* : 311.
66. WILSON J. G. — *Brain*, 1905, *28* : 339.
67. WOLF A. V. — *Thirst*, Springfield, Ill., Charles C. Thomas, 1958, X, 536 p.
68. ZOTTERMAN Y. — *Skand. Arch. Physiol.*, 1935, *72* : 73.

Capitolul al 17-lea

Auzul şi calea auditivă

A. L. Towe şi Theodore C. Ruch

Auzul

Rezonanţa
Egalizarea impedanţei
Supraîncărcarea şi amortizarea
Egalizarea presiunii statice
Dimensiunile fizice şi psihologice ale sunetului
Tăria
Audiometria
Structura urechii interne
Epiteliul senzorial al cohleei
Excitarea în cohlee
Activitatea electrică a cohleei
Potenţialele de acţiune ale nervului auditiv
Localizarea tonală în cohlee
Teoriile frecvenţei
Căile de conducere
Tipurile de surditate

Calea auditivă

Calea auditivă centrifugă
Organizarea topografică
Localizarea corticală

Auzul

Sistemul auditiv transmite sistemului nervos central informaţii cu privire la variaţiile de presiune din aer. Mecanismul transmiţător constă din: 1) urechea externă şi urechea mijlocie; 2) cohleea şi 3) nervul auditiv şi căile spre diferitele structuri nervoase centrale. Primul stadiu este un dispozitiv mecanic de egalizare a impedanţei care transmite variaţii de presiune din aer spre lichidul cohlear cu foarte puţină pierdere de energie. Al doilea stadiu este sediul excitării ţesutului nervos, un proces care depinde de o sursă externă de energie. Energia pentru conducerea nervoasă ulterioară este furnizată prin metabolismul organismului. Pentru scopurile noastre, două diagrame extrem de schematice (fig. 223 *A*, *B*) sînt suficiente pentru a descrie anatomia funcţională a mecanismului auditiv; cunoaşterea anatomiei oarecum complicate a urechii mijlocii şi

urechii interne trebuie să fie obţinută din lucrări speciale de anatomie şi histologie. Principiile mecanice ale transmisiei de energie pot fi schiţate fără a se recurge la detalii anatomice.

Rezonanţa. Undele longitudinale intră în conductul auditiv extern, unde energia lor se pierde în pereţii canalului şi în membrana timpanică. O parte din această energie este reflectată înapoi în aer, dar o parte apare ca mişcare a membranei. Conductul auditiv extern se comportă ca un tub închis, astfel încît presiunile sonore sînt mai mari la extremitatea închisă

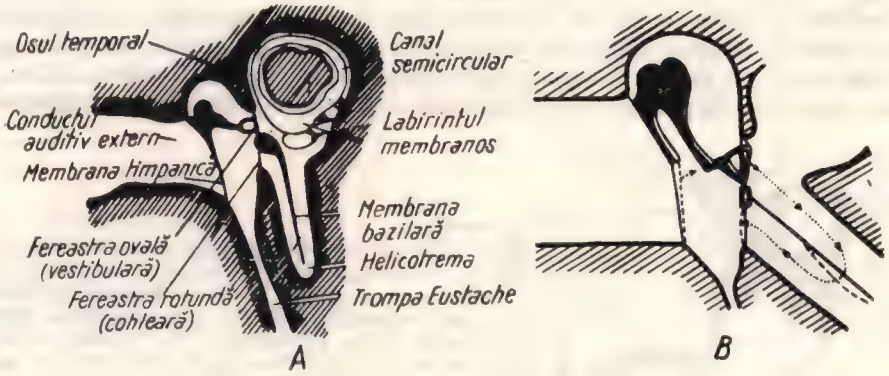


Fig. 223. — *A* — Diagramă extrem de schematică a urechii mijlocii şi a urechii interne. În diagramă, cohleea este arătată ca şi cum ar fi neîncolăcită. Fereastra ovală se află exact deasupra ferestrei rotunde şi se deschide în vestibul şi rampa vestibulară, care este separată de rampa timpanică prin membrana bazilară. (După Békésy, redesenată pentru Stevens şi Davis, *Auzul: psihologie şi fiziologie,* John Wiley and Sons, Inc., 1938. Retipărită prin aprobare). *B* — Diagramă extrem de schematică a porţiunilor auditive ale urechii mijlocii şi urechii interne. Este prezentată poziţia oscioarelor şi a diferitelor membrane în repaus şi după deplasarea spre interior a membranei timpanice (linii întrerupte) printr-o undă sonoră. Liniile punctate şi săgeţile reprezintă calea undelor sonore. (Retipărită prin aprobare din Stevens şi Davis, *Auzul: psihologie şi fiziologie,* New York, John Wiley and Sons, Inc., 1938).

decît la cea deschisă. Se poate construi o curbă a rezonanţei, reprezentînd grafic diferenţa de presiune între cele două capete ca o funcţie de frecvenţa aplicată. Curba care se obţine în acest mod nu are un vîrf ascuţit, ci este largă şi rotunjită, în mare măsură ca rezultat al efectului de amortizare a membranei timpanice nerigide. Creşterea maximă a presiunii are loc atunci cînd sunetul aplicat are o lungime de undă de patru ori mai mare decît lungimea efectivă a conductului auditiv extern (aproximativ 12 db * la 3 400 pînă la 4 000 Hz). Curba descreşte încet în ambele părţi ale frecvenţei de rezonanţă, fiind peste 5 db în intervalul de la 2 000 pînă la

* Unitatea standard a intensităţii sonore este decibelul (db) = 1/10 dintr-un bel. Belul este logaritmul raportului dintre forţa sau energia aplicată şi o energie sau o forţă de referinţă; măsurarea nivelului „absolut" de energie este dificilă. Ca referinţă se utilizează adesea în activitatea auditivă puterea necesară pentru ca 1 000 Hz de ton pur să fie abia auzit, iar această putere este aproximativ egală cu 10^{-16} waţi/cm^2. Astfel, $N_{db} = 10 \log_{10} P/Po$, unde P = puterea aplicată, iar $Po = 10^{-16}$ waţi/cm^2.

6 000 Hz [38]. Frecvenţa de rezonanţă este aproape 3 000 Hz deasupra frecvenţei majore a vorbirii.

Membrana timpanică separă complet urechea externă de urechea mijlocie; ambele sînt umplute cu aer. Această membrană are forma unei pîlnii foarte puţin adînci avînd vîrful, numit umbo, ceva mai jos de centru şi îndreptat spre interior. Mînerul ciocanului este îndreptat în jos şi este fixat de umbo. Fibre radiale pornesc de la umbo, cu excepţia unei pene situate sub mînerul ciocanului, iar fibre circulare se contopesc cu membrana. Această membrană acţionează ca un receptor de presiune, fiind insensibilă la schimbările de viteză, dar extrem de sensibilă la schimbările de presiune. Comportamentul ei specific variază în acelaşi timp cu frecvenţa aplicată. La frecvenţe joase, membrana timpanică vibrează ca un corp rigid în jurul unei axe orizontale situate la marginea ei superioară.

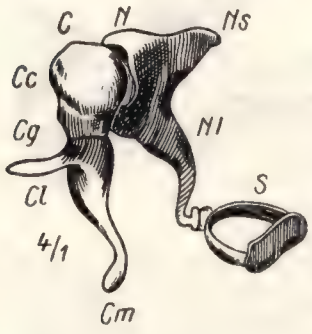


Fig. 224. — Oasele urechii mijlocii, în conexiune funcţională. C — ciocanul; *Cc* — capul; *Cg* — gîtul; *Cl — processus gracilis; Cm* — mînerul; *N* — nicovala; *Ns* — apofiza scurtă; *Nl* — apofiza lungă; *S* — scăriţa. (Din Helmholtz, *Die Lehre von der Tonempfindung*, Braunschweig, F. Wieweg und Sohn, 1896).

La frecvenţe care depăşesc 2 400 Hz, membrana timpanică vibrează în segmente, tipul particular depinzînd de frecvenţa aplicată. Totuşi măsurarea deplasării maxime a membranei arată că ea aproximează amplitudinea mişcării moleculelor de aer la aproape toate frecvenţele. La pragul auzului, aceasta variază de la 10^{-5} cm pentru frecvenţele joase pînă la 10^{-9} cm la 3 000 Hz [40].

Egalizarea impedanţei. Unica problemă rezolvată de către urechea mijlocie este de a transporta energia sonoră dintr-un gaz într-un lichid, fără o pierdere semnificativă de energie. Această acţiune este îndeplinită de către sistemul membrană timpanică-lanţ osicular (fig. 224) care amplifică presiunile aplicate cu ajutorul unui dispozitiv de pîrghii şi al unei acţiuni de „presă hidraulică". Mişcările membranei timpanice sînt comunicate mînerului ciocanului. Ciocanul şi nicovala se rotesc ca un tot unitar în jurul unei axe care trece prin apofiza scurtă a nicovalei, şi de-a lungul părţii timpanice a ciocanului (fig. 225). Deoarece atunci cînd sînt măsurate în raport cu această axă, mînerul ciocanului este o pîrghie mai lungă decît apofiza lungă a nicovalei, forţa care apare la scăriţă este mai mare decît aceea de la umboul timpanic; forţa a fost amplificată de aproximativ 1,3 ori.

Aria membranei timpanice este în medie de aproximativ 64 mm^2, iar talpa scăriţei măsoară aproximativ 3,2 mm^2. Dacă cele două structuri s-ar mişca ca nişte pistoane simple, amplificarea rezultantă a presiunii ar putea fi evaluată cu uşurinţă. Totuşi nici una din aceste două struc-

turi nu se comportă atît de simplu. Aşa cum s-a menţionat mai sus, modul de vibrare a timpanului variază o dată cu frecvenţa, aria eficientă fiind de 60—75% din aria totală. Deoarece ligamentul inelar care fixează talpa scăriţei în fereastra ovală este cel mai îngust la marginea sa posterioară, scăriţa se roteşte în jurul unei axe verticale situate aproape de marginea sa posterioară (fig. 225) [4]. În consecinţă, raportul ariilor eficiente ar putea să difere de la ureche la ureche între 13 la 1 şi 16 la 1. Deoarece forţa transmisă scăriţei este amplificată prin acţiunea de pîrghie descrisă mai sus, cîştigul total de presiune ar fi cuprins între 17 şi 21 pentru urechea medie. Această creştere reprezintă un mare pas spre egalizarea impedanţei mecanismului urechii interne faţă de aer. Totuşi, la toate frecvenţele, o cantitate oarecare de energie este reflectată şi o altă cantitate de energie este pierdută din cauza rezistenţei de frecare. Fluxul de energie

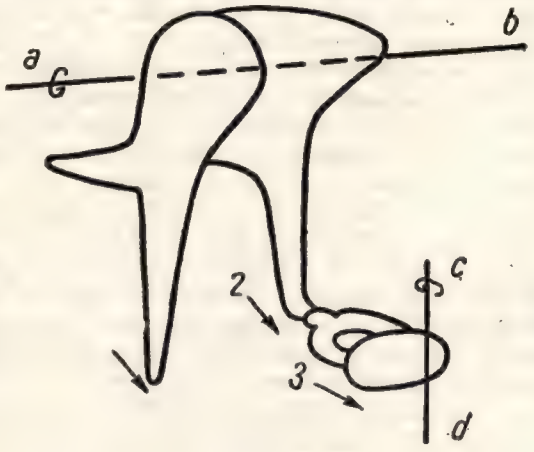


Fig. 225. — Ilustrarea modului în care acţionează oscioarele cînd transmit cohleei mişcările membranei timpanice. 1 — mînerul ciocanului; 2 — apofiza lungă a nicovalei; 3 — scăriţa; a—b — axa de rotaţie a sistemului ciocan-nicovală; c—d — axa de rotaţie a tălpii scăriţei. Săgeţile arată direcţia de mişcare a oscioarelor, atunci cînd este aplicată o presiune pozitivă asupra membranei timpanice.

prin sistem poate fi calculat, atunci cînd impedanţa este cunoscută; la pragul auzului, impedanţa este mare pentru frecvenţe scăzute şi minimă în jurul frecvenţei de 1 000 Hz, crescînd din nou pentru frecvenţele ridicate. Această relaţie înseamnă, aşa cum se va vedea mai tîrziu, că urechea are cea mai mare sensibilitate în regiunea frecvenţei de 1 000 herţi.

Cînd sînt măsurate defazajele porţiunii reflectate ale unei unde sonore [32, 34], devine clar că regiditatea (reactanţa elastică) mecanismului urechii este mare la frecvenţe scăzute, pe cînd masa sistemului (reactanţa masei) predomină la frecvenţe înalte. Undeva, între 300 şi 3 000 Hz, aceste două reactanţe, care sînt defazate cu 180°, se anulează complet, iar singura limitare o reprezintă pierderile prin frecare. Astfel, pierderile de transmisie sînt cele mai mici în domeniul frecvenţelor de 1 000 pînă la 2 000 Hz.

Supraîncărcarea şi amortizarea. Contracţia unuia sau a ambilor muşchi mici din urechea mijlocie, şi anume muşchiul tensor al timpanului şi muşchiul scăriţei, face să crească rigiditatea mecanismului urechii mijlocii. Muşchiul tensor al timpanului are un tendon lung, inserat pe mînerul ciocanului; acest tendon poate trage în unghiuri drepte faţă de planul de mişcare al sistemului ciocan-nicovală. Muşchiul scăriţei este inserat pe gîtul scăriţei şi trage, de asemenea, în unghiuri drepte faţă de axul său

principal. Acest mușchi tinde astfel să rotească scărița afară din fereastra ovală, opunîndu-se acțiunii mușchiului tensor al timpanului, care forțează scărița să intre în fereastra ovală.

Contracții reflexe ale acestor mușchi pot fi produse: 1) prin clinchete, tonuri și zgomote; 2) prin iritarea conductului auditiv extern, pavilionului urechii sau feței și 3) prin unele activități, ca deglutiția sau căscatul. Latența pînă la contracția mușchiului scăriței este de aproximativ 15 milisec., cînd activitatea este cauzată de sunet; latența contracției mușchiului tensor al timpanului este aproximativ de două ori mai mare. Johannes Müller a sugerat că acest reflex acustic acționează ca un mecanism protector, la fel cu clipirea pleoapelor și constricția pupilei; tensiunea crescîndă din sistem amortizează vibrațiile. În acest fel, transmisia de energie, în special pentru tonurile joase, este mult redusă. Faptul că potențialele electrice din urechea internă (potențialele microfonice cohleare, despre care se va discuta mai tîrziu) oferă un indicator exact al răspunsului cohlear față de sunet, a dat posibilitatea lui Wiggers [39] de a studia această problemă la animale. El a constatat că, sub anestezie ușoară, mușchii intraauriculari execută contracții ritmice spontane. Pragul microfonic, în timpul vîrfurilor contracției, s-a mărit pentru tonuri sub 1 000 de herți, dar a rămas neschimbat pentru frecvențele mai înalte ca 2 000 de herți. Deoarece sunetele cu înălțime mică sînt capabile să lezeze organul Corti, orice dispozitiv care reduce transmisia de energie de la astfel de sunete ar avea un caracter protector. Contracțiile spontane observate de către Wiggers au influențat pragul cu aproximativ 40 db; este probabil că sînt mai viguroase contracțiile reflexe care se produc în absența anesteziei. Astfel, cu excepția schimbărilor explozive, care dezvoltă un efect deplin înainte ca acest reflex să poată intra în joc, amortizarea protejează sistemul împotriva sunetelor intense.

Egalizarea presiunii statice [3]. Prin conectarea cavității timpanice cu faringele și, în acest mod, cu exteriorul, trompa Eustache oferă un mijloc de reglare a presiunii aerului în urechea mijlocie. În acest fel, presiunile de pe ambele părți ale membranei timpanice pot fi menținute egale. În mod normal, orificiul faringian, care este moale și are forma unei fisuri, este închis; el este deschis numai de către mușchiul tensor al vălului palatin în timpul deglutiției, căscatului și strănutului. Fără să reflecteze, omul înghite ori de cîte ori senzațiile provenind de la membrana timpanică îl avertizează asupra inegalității presiunilor din cele două părți ale ei.

Totuși, în cazul infecțiilor căilor respiratorii superioare, trompa Eustache poate fi blocată prin inflamație sau prin colectare de mucus. Pe măsură ce aerul închis se absoarbe parțial, timpanul este împins spre interior; iau naștere senzații de presiune și slăbirea auzului, care sînt extrem de supărătoare.

În cazul schimbărilor severe de presiune atmosferică, ca acelea întîlnite în timpul zborului cu avionul, reglarea presiunii aerului din urechea mijlocie poate pune probleme serioase. În perioada de ascensiune a navei aeriene, cînd presiunea ambiantă descrește, presiunea mai mare din urechea mijlocie poate forța trompa Eustache să se deschidă, chiar dacă aceasta nu este deschisă prin actul de deglutiție. Totuși, în perioada de coborîre a avionului, deglutiția este unicul mecanism pentru egalarea presiunii. Dacă acțiunea musculară este absentă, așa cum se poate întîmpla pasagerilor care dorm, sau cînd sînt transportați pe cale aeriană ră-

niţi care şi-au pierdut cunoştinţa, trompele Eustache rămîn închise sau sînt în fapt ţinute închise de către presiunea mai mare din faringe şi nas. Soluţii slabe de hidroclorat de fenilefrină (Neo-Synephrine) sau efedrină sînt pulverizate în nări pentru a contracta ţesutul din jurul orificiului trompei Eustache, ajutîndu-se astfel la egalarea presiunii. Dacă se dezvoltă presiuni negative de 60—80 mm Hg în interiorul urechii mijlocii, durerea este intensă şi survin surzenia, *tinnitus* şi vertijul. La presiuni de 80 pînă la 90 mm Hg, contracţia musculară poate să nu deschidă trompa Eustache, iar la presiuni negative între 100 şi 150 mm Hg, timpanul se poate rupe.

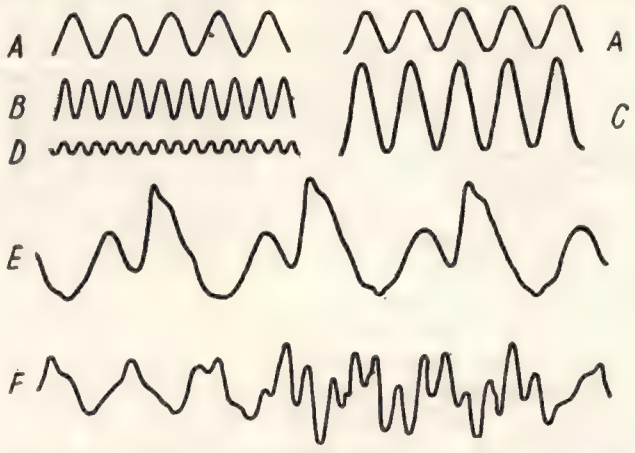


Fig. 226. — Diagramă arătînd dimensiunile unei unde sonore. A şi *B* diferă în frecvenţă şi înălţime. *A* şi *C* diferă în amplitudine, iar *D*, deşi are o amplitudine mai redusă, este egală cu *A* în tărie, arătînd că frecvenţa este un factor determinant al tăriei. *E* şi *F* ilustrează diferenţa dintre un sunet muzical şi un zgomot. De notat că în *E* (provenit din tubul unei orgi), forma undei este complexă, dar se repetă cu regularitate, pe cînd în *F*, care reprezintă sunetul unui clopot, unda este neregulată sau neperiodică. (După Miller, *The science of musical sounds*, New York, Macmillan, 1916).

O astfel de ruptură este marcată prin: un puternic sunet exploziv, o durere străpungătoare, greaţă şi chiar un şoc. În lipsa unei rupturi, diferenţele de presiune produc o inflamaţie traumatică a urechii mijlocii [3]. Membrana timpanică este uneori străpunsă cu un ac fin pentru a permite ieşirea aerului închis în interior; micile defecte ale timpanului, produse în acest fel, se închid şi se vindecă repede.

Dimensiunile fizice şi psihologice ale sunetului [25]. Undele sonore sînt longitudinale; adică ele consistă dintr-o mişcare moleculară în direcţia transmiterii energiei. Undele alternative de condensare şi rarefiere se mişcă cu o viteză specifică în conformitate cu caracteristicele mediului şi în mod independent de intensitate. Cea mai simplă undă sonoră, unda sinusoidală poate varia în frecvenţă şi amplitudine (fig 226). *Înălţimea* percepută este determinată de frecvenţa unei unde sinusoidale; *tăria* este determinată atît de amplitudine, cît şi de frecvenţă. Astfel de unde simple sînt extrem de dificil de produs (exceptînd cu un diapazon sau cu un osci-

lator electronic); majoritatea surselor sonore produc sunete compuse constînd dintr-un sunet fundamental şi sunete armonice, care au o relaţie aritmetică simplă faţă de sunetul fundamental (prima armonică). O singură coardă nu vibrează numai ca un tot, ci în jumătăţi, treimi, sferturi etc. Deoarece sunetul fundamental are amplitudinea cea mai mare, el determină înălţimea sunetului; sunetele armonice pot fi de asemenea auzite la propriile lor înălţimi. Amplitudinile relative ale diferitelor armonici dau o formă unică de undă pentru fiecare sursă sonoră şi au ca rezultat *timbrul* sau *calitatea* sunetului. Această proprietate a sunetului complex este elementul care ne dă posibilitatea să distingem între diferite instrumente muzicale, voci omeneşti sau alte surse sonore care emit cu intensităţi şi frecvenţe fundamentale egale. Indiferent cît de complexă poate fi o formă de undă, ea este „muzicală", dacă tipul ei se repetă cu regularitate. Vibraţiile neperiodice, care constituie majoritatea undelor sonore care emană din mediul natural, constituie „zgomotul". Totuşi, chiar şi zgomotul are o formă rudimentară de înălţime, deoarece unele frecvenţe din această amestecătură au o energie mai mare decît altele. Cînd un număr mare de frecvenţe sînt reprezentate aproximativ în mod egal, ca în emisiunea termoionică a unui tub cu vid, senzaţia rezultantă este numită „sunet alb" (prin analogie cu lumina albă).

Tăria [26]. Afirmaţia că tăria este corelată cu amplitudinea unei unde sonore este numai parţial adevărată. Tăria sunetului este o reacţie psihologică la intensitatea * unei unde sonore, care este proporţională cu pătratul amplitudinii. Frecvenţa este de asemenea un factor important pentru determinarea tăriei unui sunet. Acest fapt apare în curba de audibilitate (fig. 227) care stabileşte relaţia dintre frecvenţă şi intensitate pentru undele sinusoidale pure. Două intensităţi de prag pot fi trasate pentru fiecare frecvenţă, una pentru auz şi alta pentru simţul tactil. Între aceste două extreme, tăria variază aproximativ ca logaritmul intensităţii. La pragul audibilităţii, presiunile şi mişcările eficiente sînt extrem de mici. Deplasări ale timpanului, mai mici decît dimensiunile unui atom de hidrogen, sînt eficace (fig. 228). Faptul că variaţiile de presiune şi vibraţiile vaselor sanguine ale timpanului şi cohleii nu emit sunete producătoare de confuzie, creează nedumeriri, dacă ţinem seama de această sensibilitate extremă. Probabil că fluxul este laminar, iar pulsul este total absent în aceste vase.

O particularitate remarcabilă a curbei audibilităţii este gradul în care pragul auzului depinde de frecvenţă. Auzul este cel mai fin între 1 000 şi 3 000 de herţi şi descreşte brusc pentru frecvenţele înalte şi joase. Pragul pentru simţirea unei indispoziţii **, pe de altă parte, este destul de constant la diferite frecvenţe (aproximativ 10^{-3} waţi/cm^2). Este interesant că frecvenţele foarte importante pentru perceperea vocii umane sînt aproximativ acelea pe care urechea le aude cel mai bine. Curba audibilităţii este determinată într-o mare măsură de pierderea de energie din urechea mijlocie şi urechea internă (reactanţă elastică la frecvenţe joase şi reactanţă de masă la frecvenţe înalte) şi într-o mică măsură de proprietăţile de rezonanţă ale urechii externe. Pierderile, datorite în mod exclusiv re-

* Intensitatea se referă la densitatea fluxului de energie, dar este de asemenea în mod strict întrebuinţată în acustică, referitor la putere sau energie.

** Undele sonore, cînd sînt suficient de intense, excită organele de simţ somestezice. Senzaţiile rezultante cuprind tactul, gîdilatul, presiunea şi chiar durerea.

zistivității care reprezintă o pierdere minimă de energie, apar la frecvențe ce se apropie de frecvența de rezonanță a conductului auditiv extern. Toți acești factori se combină pentru a face urechea cît mai sensibilă în acest domeniu de frecvențe.

Audiometria. Deoarece pragul auditiv este atît de dependent de frecvență, metodele clinice rudimentare și facile de testare a auzului — șop-

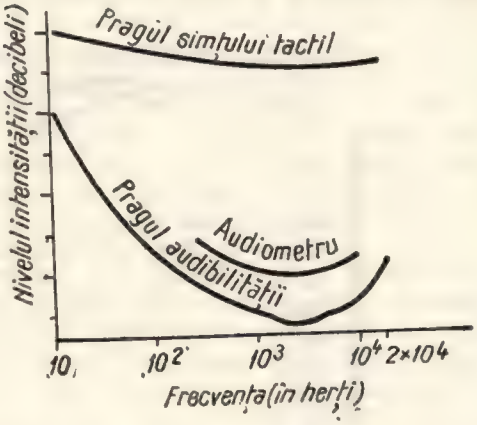


Fig. 227. — Curba de audibilitate la om, arătînd pragul în condițiile ideale și în condițiile în care sînt efectuate testele audiometrice. Energia care excită receptorii tactili și dureroși este de aproximativ de un trilion de ori mai mare decît energia în dreptul pragului de auz la frecvența de 1 000 Hz. (După Licklinder, capitolul al 25-lea din *Handbook of experimental psychology*, S. S. Stevens, ed. New York, John Wiley and Sons, 1951).

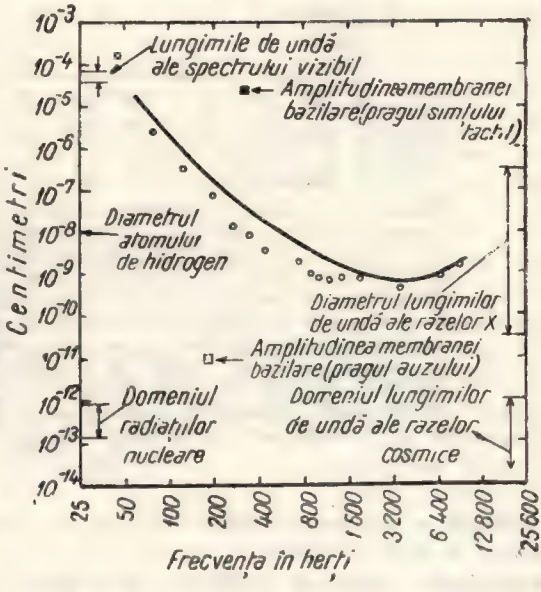


Fig. 228. — Amplitudinea de vibrație a timpanului la pragul auzului. Cercurile sînt datele lui Wilska. *Linia groasă* este amplitudinea de vibrație a moleculelor de aer la intensitatea prag, așa cum a fost calculată de către Stevens și Davis. *Pătratele* sînt datele lui Békésy (După Békésy și Rosenblith, capitolul al 27-lea din *Handbook of experimental psychology*, S. S. Stevens, ed. New York, John Wiley and Sons, 1951).

titul și bătăile unui ceas — nu măsoară, ci doar probează capacitatea auditivă. Testarea auzului a ajuns să însemne determinarea curbei audibilității (audiograma). Instrumentul utilizat (audiometrul) pentru a face aceste măsurători constă dintr-un tub (cu vid) oscilator, care este dispus astfel încît să producă 10 pînă la 12 frecvențe diferite la intervale de o octavă. Tubul este gradat în așa fel încît să se citească „0 db" în dreptul valorii pragului mediu pentru fiecare din aceste frecvențe; acest prag mediu a fost determinat pentru un număr mare de „indivizi normali".

Curba pragului audibilității, arătată în fig. 227, este în acest fel adusă la linia dreaptă de la 0 db. De fapt, linia 0 din fig. 229 se bazează pe curba notată prin „audiometru" în fig. 227, deoarece măsurătorile audiometrice nu sînt efectuate în condiții tot atît de ideale ca acelea care predomină în situația experimentală. Linia întreruptă din fig. 229 reprezintă pierderea completă a auzului; între 0 și linia întreruptă, fiecare creștere în intensitate are drept consecință o creștere a tăriei pînă la punctul dincolo de care s-a

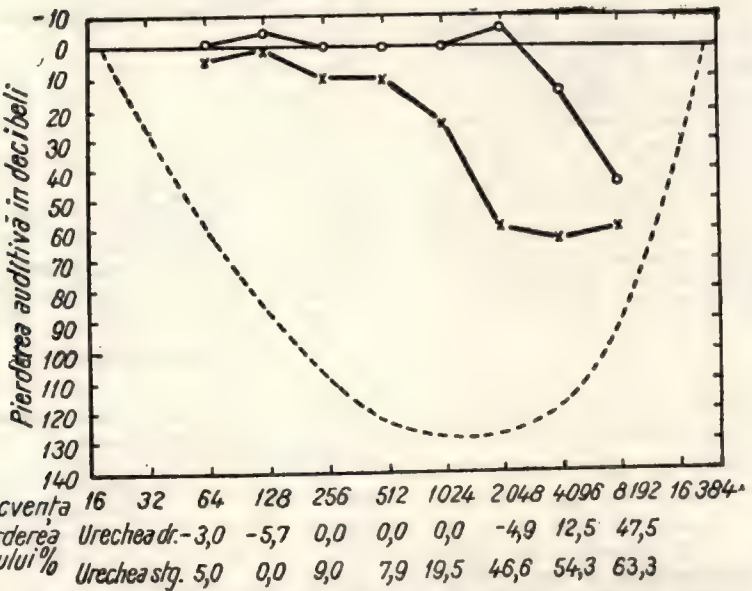


Fig. 229. — Reprezentarea grafică a capacității auditive (audiograma) a unui individ suferind de surditatea sunetelor înalte. Cercurile indică sensibilitatea auditivă a urechii drepte; *crucile,* sensibilitatea auditivă a urechii stîngi. Cifrele de jos arată calculul procentual al pierderii auzului, iar linia întreruptă, pragul senzației de presiune, reprezentînd pierderea completă a auzului. Pentru ușurință, pragul normal al auzului este luat ca zero (sau ca punct de referință) pe o scară de decibeli. Măsurată în unități fizice absolute, energia de prag variază considerabil în întreg domeniul de frecvență. (Retipărit cu aprobare, din Stevens și Davis, *Hearing: its psychology and physiology,* New York, John Wiley and Sons, Inc., 1938).

resimțit o senzație tactilă. Crucile și cercurile reprezintă pragul urechii stîngi și urechii drepte a unui individ cu o surditate la sunete înalte, care a fost mai mare la urechea stîngă decît la cea dreaptă.

Într-un test audiometric, pacientul ține un receptor la ureche și aprinde o lumină ori de cîte ori aude un sunet. Intensitatea unui ton emis cu intermitență este scăzută în mod ferm, pînă cînd bolnavul nu mai semnalează în mod consecvent apariția lui. Intensitatea sunetului din acest stadiu este citită în cadranul intensităților (gradat în decibeli sau unități de senzație) și înscris pe audiogramă. Prin aceasta, se fixează un punct pe curba de audibilitate a pacientului; procedeul este repetat pentru frecvențele rămase; apoi este testată cealaltă ureche. La interpretarea

unor astfel de curbe trebuie luate în considerație faptele enunțate mai jos. Pierderea auzului poate fi exprimată în două feluri: ca o pierdere în decibeli sau ca o pierdere procentuală de auz util. Dacă într-un punct oarecare, pragul pacientului coincide cu linia întreruptă care reprezintă pragul senzației tactile, pierderea auzului este completă. Dacă pragul scade la jumătatea distanței dintre linia 0 și linia întreruptă, pierderea auditivă a acelei urechi este de 50%.

Structura urechii interne. Felul în care urechea analizează undele sonore complexe, descompunîndu-le în frecvențele componente, a fost dedus pentru prima dată de către Helmholtz, în urma examinării structurii urechii interne. El a fost surprins de faptul că urechea conține un număr foarte mare de unități neurosenzoriale dispuse de-a lungul unei membrane așezate în calea unei unde sonore. El a considerat această membrană ca fiind un sistem de elemente acordate, care vibrează astfel încît o unitate dată ar fi unitatea excitată în modul cel mai intens de undele sonore ale unei frecvențe date. Această organizare ar avea ca rezultat o descărcare deosebită a fibrei nervoase, mai activă pentru fiecare frecvență din domeniul audibilității, iar descărcarea acestei unități, transmisă prin calea auditivă, ar fi recunoscută de către scoarța cerebrală ca avînd o înălțime dată. Deși s-au făcut schimbări însemnate în teoria excitației receptorului auditiv, Helmholtz a stabilit concepția că anatomia funcțională și fiziologia urechii interne sînt în mod inextricabil legate între ele.

Porțiunea auditivă a urechii interne, în mod asemănător cu urechea mijlocie, își are sediul într-un sistem de cavități și tunele cunoscut sub numele de labirintul osos (fig. 223 *A* și fig. 230). Porțiunea cohleară a labirintului osos constă dintr-un tub umplut cu lichid, lung de aproximativ 3 cm, înfășurat în spirală în jurul unei coloane centrale *(columela)*. Cu excepția unei deschizături mici la extremitatea apicală *(helicotrema)*, tubul este divizat în totalitatea lui în două canale printr-o membrană puternică de țesut conjunctiv *(membrana bazilară)* și o placă osoasă *(lama spirală)* care pornește din columelă. La baza tubului, porțiunea cohleară constă în special din lama spirală, membrana bazilară fiind cea mai îngustă la această extremitate. Mai departe, în partea superioară, lama osoasă devine mai mică, iar membrana bazilară se extinde pînă ce ajunge la helicotremă în apex. Helicotrema servește să echilibreze diferențele de presiune care se dezvoltă în mod lent între cele două diviziuni ale cohleii.

Undele sonore pătrund în acea parte a cohleii care este situată *deasupra* membranei bazilare, rampa vestibulară, trecînd prin fereastra ovală și vestibul, de aici și numele ei (fig. 223 *B*). Calea de trecere situată dedesubtul membranei bazilare *(rampa timpanică)* comunică cu urechea medie prin intermediul ferestrei rotunde, care este închisă de *membrana timpanică secundară.*

În labirintul osos se află labirintul membranos, din care o porțiune se prelungește în cohlee pentru a contribui la membrana Reissner, membrana bazilară și organul Corti (formînd astfel canalul cohlear sau rampa medie). Într-un anumit sens, canalul cohlear ocupă o treime din rampa vestibulară și anume partea ei inferioară, deoarece membrana Reissner este atît de delicată încît cele două rampe funcționează probabil ca un singur tub în transmiterea sunetului. De fapt, termenul de „rampa vestibulară" este deseori utilizat în mod neriguros pentru a include și canalul cohlear.

Epiteliul senzorial al cohleei. Fibrele ramurii cohleare a celui de-al VIII-lea nerv cranian își au originea în corpurile celulelor bipolare situate în interiorul columelei (nucleul spiral) și se ramifică în jurul celulelor

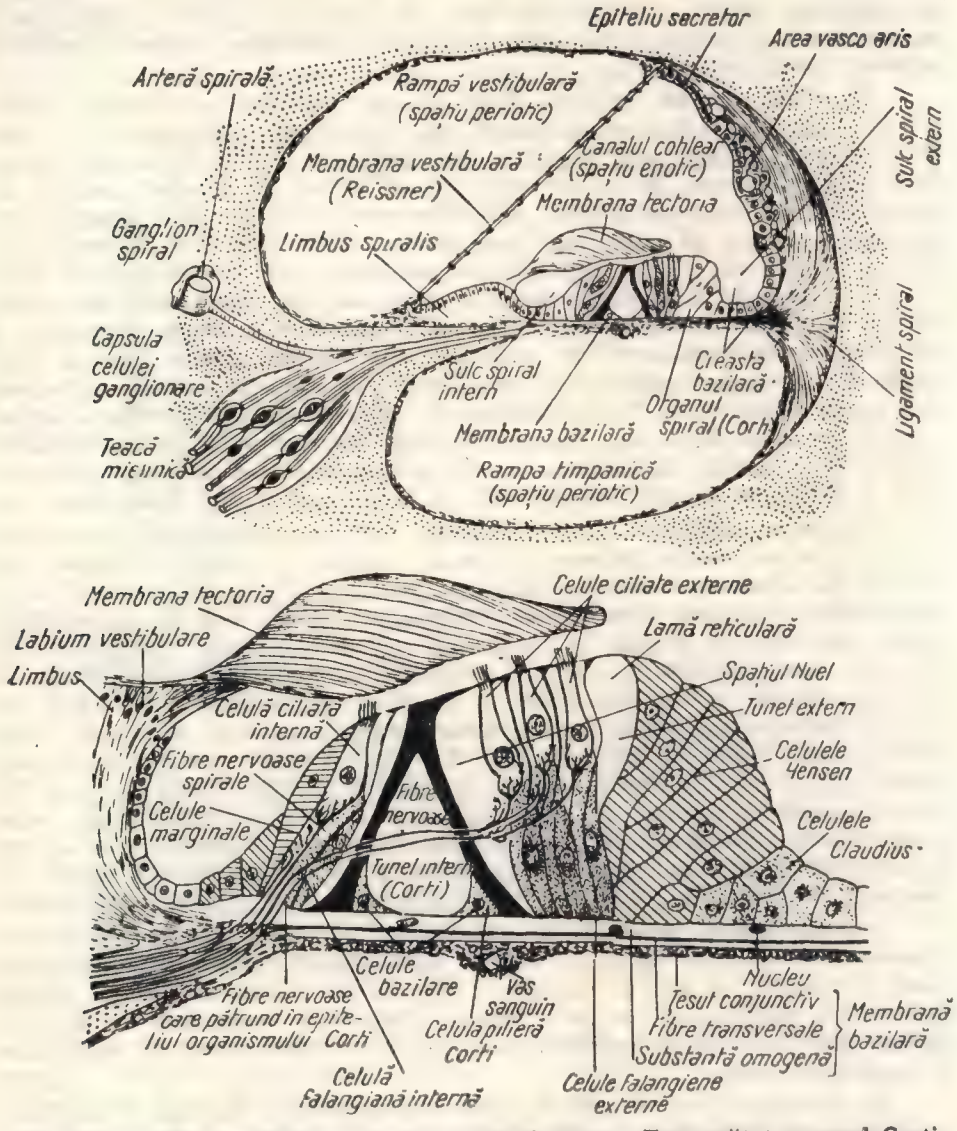


Fig. 230. — Sus : secțiune verticală a cohleii umane. Este arătat organul Corti cu structurile învecinate. *Jos :* organul Corti și membrana bazilară, mărite mai mult. (După Rasmussen, *Outlines of neuroanatomy*, ediția a 3-a, Dubuque, Ia., William C. Brown Co., 1943).

senzoriale sau *celulelor ciliate ale organului Corti* din cohlee. Aceste celule ciliate se află într-o poziție adecvată pentru a fi excitate de undele sonore și la rîndul lor să dea naștere unor impulsuri nervoase în fibrele nervului

auditiv. Dispoziţia generală şi legăturile acestor celule sînt indicate în fig. 230. De notat că extremităţile superioare ale celulelor au un număr de cili scurţi şi rigizi. Celulele ciliate sînt împărţite de către o arcadă susţinătoare (celulele piliere Corti) într-un singur rînd de celule ciliate interne şi trei sau patru rînduri de celule ciliate externe. Fibrele nervoase radiale care ies din lama spirală se întorc brusc spre apex şi inervează celulele ciliate interne pe o întindere mai mare decît un sfert dintr-o tură sau trec prin tunelul Corti şi merg spre baza cohleii spre a inerva celulele ciliate externe de-a lungul unui sfert de tură, în sens descendent. Cîteva fibre radiale nu ajung atît de departe, ci se ramifică în jurul celulelor ciliate la nivelul intrării. Aşezată deasupra şi, în timpul vieţii, în mod posibil în contact cu prelungirile ciliforme ale celulelor senzoriale, se află *membrana tectoria,* aproape lipsită de structură, care este fixată cu o margine de lama spirală *(limbus)* şi e liberă în cealaltă.

Excitarea în cohlee. Cohleea, considerată ca un tot unitar, este un dispozitiv cu ajutorul căruia undele sonore transmise prin lichidul urechii interne, sînt transformate în impulsuri nervoase. Examinînd organizarea cohleii, reiese în mod clar că vibraţia comunicată membranei bazilare printr-o variaţie de presiune în rampa vestibulară, constituie un stadiu în acest proces. Adevărul acestei afirmaţii este arătat direct de către faptul că vibraţiile excesive produse de sunete puternice, pot despărţi organul Corti de membrana bazilară. Mai mult chiar, există probe concludente că segmentul membranei bazilare care suferă cea mai mare deviaţie se deplasează în mod progresiv o dată cu frecvenţa [26]. Cînd această deplasare are loc, fibre nervoase auditive diferite vor suferi o excitaţie maximă. Probe directe [2, 41] arată că impulsurile nervoase rămîn canalizate, atunci cînd trec prin fibrele sistemului auditiv, astfel că în ultimă instanţă, fiecare sunet are ca rezultat un vîrf de activitate într-o porţiune oarecare a cortexului auditiv. Doctrina energiei nervoase specifice susţine că acea porţiune din cortex, care este activă în gradul cel mai mare, determină care înălţime a sunetului este percepută. Acest punct de vedere cu privire la funcţiunea cohleară reprezintă „teoria localizării" auzului.

În cadrul teoriei localizării există două teorii: teoria rezonanţei şi teoria undei mobile — privitoare la modul în care membrana bazilară răspunde diferitelor frecvenţe sonore. Nici una din teorii nu specifică mecanismul excitaţiei organelor terminale. În teoria rezonanţei se presupune că o undă de presiune se dezvoltă destul de rapid şi de mult în interiorul rampei vestibulare şi că membrana bazilară răspunde în mod selectiv, ca şi cum ar fi, într-o oarecare măsură, acordată. În elaborarea acestei teorii, Helmholtz a fost determinat de mai multe particularităţi histologice să considere membrana bazilară şi încărcătura ei de elemente receptoare ca o serie de rezonatori. Teza, după care fibrele transversale ale membranei bazilare se află, cu toate acestea, sub tensiune, a fost infirmată recent. Evaluările cele mai generoase arată că teoria rezonanţei ar putea să explice numai patru şi jumătate din cele zece şi jumătate octave perceptibile de urechea umană [34].

Békésy [7] a înlăturat, sub apă, cohleea de la un cadavru proaspăt şi a fixat organul într-o baie salină astfel încît a putut vedea membrana bazilară cu un microscop de imersiune în apă, imaginile obţinute fiind de 30 pînă la 70 de ori mai mari (fig. 231). Apoi el a cercetat proprietăţile elastice ale diferitelor structuri prin apăsarea lor cu un mic esteziometru von Frey (capitolul

al 13-lea). În dreptul apexului (unde membrana bazilară este cea mai largă), suprafaţa de deformare a avut o formă circulară, arătînd că membrana nu este supusă unei tensiuni transversale mai mari decît tensiunea ei longitudinală. Lîngă scăriţă, deformarea a avut forma unei elipse, în care raportul dintre axa longitudinală şi cea transversală era 2 : 1, ceea ce sugerează numai o uşoară tensiune transversală. Mai mult decît atît, profilul deformării (fig. 232) a fost larg, spre deosebire de deformarea cu vîrf ascuţit care se produce atunci cînd o membrană întinsă şi elastică este tratată în mod asemănător. Atunci cînd s-au efectuat fisuri mici în membrana bazilară „în stare de repaus", marginile fisurii nu s-au deschis.

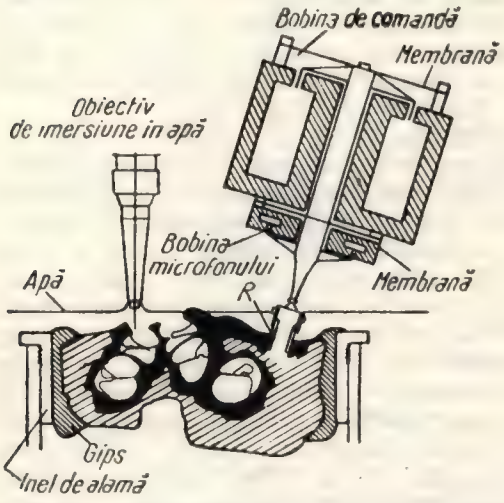


Fig. 231. — Dispozitivul experimental utilizat de Békésy pentru studierea scăriţei şi membranei bazilare. (Din Békésy şi Rosenblith, capitolul al 27-lea din *Handbook of experimental psychology*, S. S. Stevens, ed. New York, John Wiley and Sons, Inc., 1951).

Cea de-a doua teorie a transmisiei cohleare invocă în sprijinul ei faptul că undele mobile se aseamănă cu unda pulsului de presiune din vasele sanguine[7]. Membrana bazilară introduce suficientă elasticitate într-un tub care, altfel, ar fi rigid, pentru a justifica această analogie. (Mărimea amortizării, rigidităţii etc. din canalul cohlear formează baza presupunerilor din mai multe teorii ale mecanicii cohleare). Undele mobile din rampa vestibulară (fig. 233) vor creşte mai întîi în dimensiuni şi apoi vor descreşte pe măsură ce se apropie de cupula cohleii, deoarece ele sînt amortizate de către canalul cohlear. O înfăşurătoare care închide amplitudinile de vîrf va releva regiunea în care membrana bazilară a fost deviată maximal, iar această regiune va fi diferită pentru fiecare frecvenţă. Undele scurte se vor stinge mai repede decît undele lungi. Aceste observaţii satisfac condiţia ca sunetele înalte să fie localizate la baza cohleii, iar sunetele joase în cupula cohleii. Condiţia necesară unei perceperi a înălţimii sunetelor ar fi, la fel ca în teoria precedentă, ca regiunea deplasării maxime să poată fi recunoscută.

Békésy [7], utilizînd preparatul provenit de la cadavru, descris anterior, a înlocuit scăriţa cu un tub conţinînd un piston acţionat electromagnetic şi a observat peretele despărţitor cohlear printr-o fereastră tăiată în cohlee. Cînd scăriţa artificială a vibrat la frecvenţe diferite, au fost obţinute amplitudinile de deplasare arătate în fig. 234. Acest rezultat sprijină ipoteza undei mobile în măsura în care este posibil să tragem concluzii din observaţii făcute asupra unor preparate neviabile.

Teoria undei mobile, spre deosebire de teoria rezonanţei, consideră că este necesară o perioadă definită de timp pentru conducerea undei prin cohlee. Wever şi Lawrence [37] aduc probe convingătoare cu privire la faptul că nu se produc efecte de interferenţă, aşa cum era de aşteptat de la undele mobile. Pe de altă parte, există mai multe indicaţii că teoria

undei mobile poate fi corectă. În nerv, în nucleul cohlear şi în cortexul cerebral (vezi mai jos), activitatea reflectă o „dispariţie" bruscă la frecvenţe înalte şi o „dispariţie" gradată la frecvenţe joase, oglindind forma

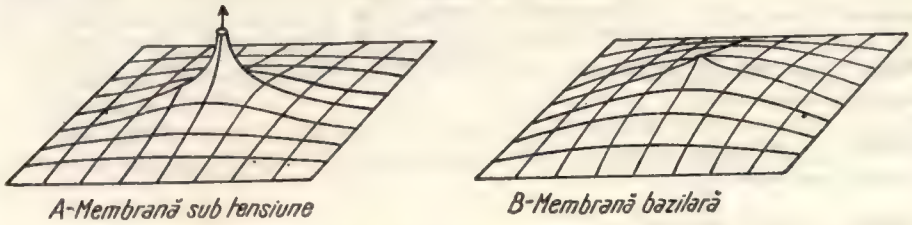


Fig. 232. — *A* — arată cum se comportă o membrană subţire elastică şi întinsă în mod uniform atunci cînd se aplică o presiune locală. *B* — arată o porţiune, de lîngă apexul (cupula) cohleii, a membranei bazilare, atunci cînd se aplică aceeaşi presiune ; tipul său de deformare arată că membrana bazilară nu este o membrană subţire şi întinsă. (După Békésy, *J. acoust. Soc. Amer.*, 1948, *20* : 227).

deviaţiilor peretelui despărţitor cohlear văzută în fig. 234. Secţiuni transversale parţiale ale nervului auditiv, organizat din punct de vedere topografic, nu duc la o deficienţă tonală [17, 21, 27]. Această constatare constituie o dificultate pentru ambele teorii, dar este mai uşor reconciliabilă cu

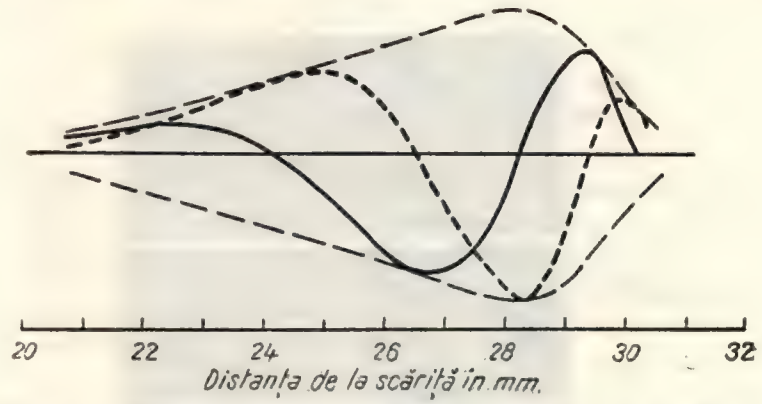


Fig. 233. — *Diagrama care ilustrează teoria undei mobile a mişcării membranei bazilare.* Linia continuă şi linia întreruptă (segmente scurte) reprezintă aceeaşi undă sonoră în două momente diferite. Linia întreruptă (segmente lungi) este trasată prin unirea vîrfurilor din momente succesive. Scara grafică de jos reprezintă distanţa de-a lungul membranei bazilare. (După Békésy, *J. acoust. Soc. Amer.*, 1947, *19* : 452).

ipoteza undei mobile. Fig. 235 arată că tura de la baza cohleii răspunde tuturor frecvenţelor, dar că tura a treia, care este situată mai aproape de cupulă, răspunde numai la frecvenţele joase. Aceste fapte au fost aflate prin înregistrarea fenomenelor electrice ale cohleii.

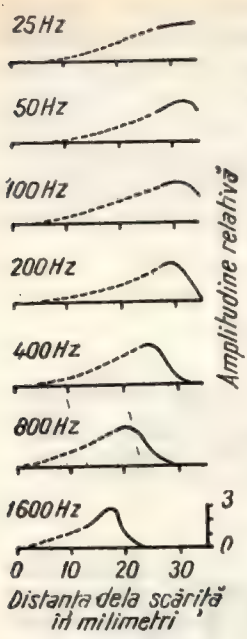


Fig. 234. — Amplitudinea de deplasare de-a lungul membranei bazilare pentru frecvențe diferite (amplitudinea este constantă) a vibrației scăriței. Liniile continue au fost obținute prin măsurare, iar liniile punctate prin extrapolare, pe baza unor alte observații. (După Békésy și Rosenblith, capitolul al 27-lea din *Handbook of experimental psychology*, S. S. Stevens, ed. New York, John Wiley and Sons, Inc., 1951).

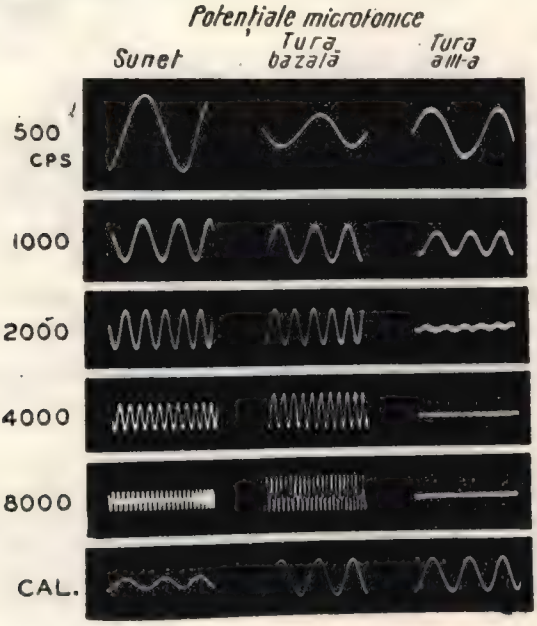


Fig. 235. — Înregistrări electrice microfonice efectuate în baza cohleii și într-un punct situat în apropierea cupulei cohleii, la cobai, ca răspuns la unde sonore de diferite frecvențe. De notat că tura de la bază răspunde tuturor frecvențelor, așa cum cere teoria undei mobile și că amplitudinea undelor sonore nu trebuie să fie schimbată mult (10 db) pentru a da răspunsuri egale. De notat absența răspunsului la frecvențe înalte, la nivelul turei a treia. (Din Tasaki, *J. Neurophysiol.*, 1954, *17*: 97).

Activitatea electrică a cohleii. O dată cu apariţia înregistrărilor electrice, a fost posibil să se forţeze intrarea în lanţul de fenomene care unesc undele sonore aeropurtate şi percepţiile sonore ale creierului şi astfel să se efectueze un atac mai analitic asupra mecanismelor fiziologice implicate. Trei feluri de fenomene electrice, cu totul diferite, pot fi înregistrate din ureche: 1) *potenţialul microfonic cohlear* sau *efectul Wever-Bray*; 2) potenţialele de acţiune ale celui de-al VIII-lea nerv cranian şi 3) potenţialele de repaus DC.

Potenţialele care oglindesc în mod fidel undele sonore care cad pe membrana timpanică pot fi înregistrate din regiunea generală a urechii.

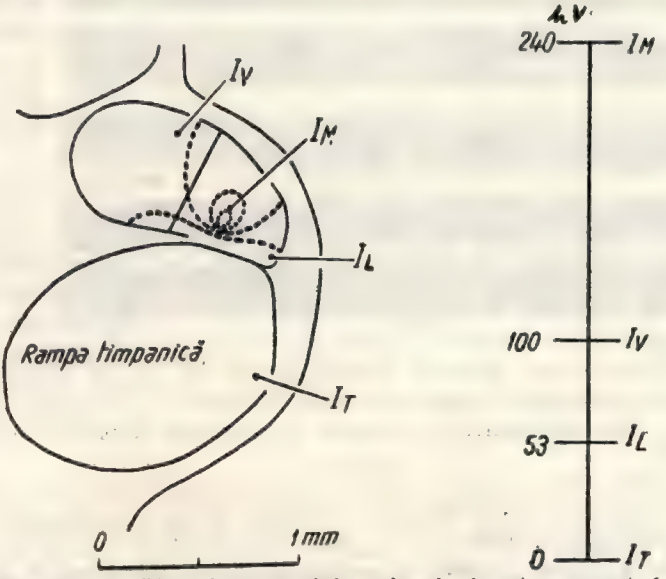


Fig. 236. — Linii izopotenţiale microfonice (punctate) la cohleea cobaiului. Electrozii din I_V, I_M şi I_L au înregistrat potenţialele arătate pe scara grafică din dreapta, relative faţă de electrodul I_T (potenţial zero). Liniile de contur reprezintă potenţiale de 70 μV. Potenţialul cel mai mare a fost înregistrat din I_M, regiunea organului Corti. (Din Davis şi colab., *Cold. Spr. Harb. Symp. quant Biol.*, 1952, *17*: 143).

Cînd acest aşa-numit potenţial „microfonic" este amplificat în mod corespunzător şi introdus într-un difuzor, cuvintele rostite în urechea unei pisici pot fi auzite în difuzor. Deoarece potenţialele microfonice cohleare au fost pentru prima oară înregistrate din nervul auditiv [35, 36], ele au fost iniţial considerate în mod greşit ca nişte curenţi de acţiune. În curînd, analiza a arătat că aceste potenţiale electrice îşi au originea în cohlee şi se propagă descrescînd în mod exponenţial de-a lungul nervului şi prin ţesutul care înconjură cohleea. Ulterior, curenţii de acţiune ai nervului auditiv au fost înregistraţi separat de potenţialul microfonic [24].

Examinarea amănunţită a anatomiei organului Corti, precum şi alte probe, sugerează că potenţialul microfonic îşi are originea într-o structură care nu e de natură nervoasă. Acest lucru a fost arătat [10] prin trasarea liniilor izopotenţiale ale potenţialului microfonic (fig. 236). Unul din poli

se află în/sau lîngă cilul care suportă o porţiune din celulele ciliate; celălalt este difuz. Efectul microfonic al cohleii se deosebeşte, în plus, de impulsurile nervoase prin faptul că are latenţa „zero", în contrast cu latenţa de 0,7 milisec. a nervului; prin absenţa perioadei refractare; prin capacitatea unei gradări continue; prin rezistenţa la oboseală, rece, anestezie şi ischemie; prin faptul că e capabil să succeadă unor frecvenţe pînă la 16 000 herţi. Acestea nu sînt atribuite impulsului nervos — o liberare de energie produsă prin metabolismul celulei, asemănătoare unei declanşări şi care se conformează legii „totul sau nimic"; ele sînt totuşi caracteristici ale transformării pasive (transducţiei) a energiei mecanice în energie electrică. De exemplu, presiunea aplicată pe suprafaţa unui cristal de cuarţ produce o diferenţă de potenţial între cele două extremităţi. Condiţia esenţială pentru acest *efect piezoelectric* pare să fie orientarea ordonată a atomilor, proprietate comună a structurilor biologice. Totuşi Békésy [6] a calculat că energia mecanică a sunetului nu poate furniza toată energia electrică a potenţialului microfonic.

Acest calcul determină concentrarea atenţiei asupra celui de-al treilea tip de potenţial, un potenţial DC, care poate fi sursa de energie şi care poate fi modulat într-un mod oarecare de către mişcările structurilor cohleare. Aceste potenţiale de repaus ale cohleei sînt surprinzător de mari. Luînd lichidul din rampa vestibulară ca punct de referinţă zero, Békésy [5] a constatat că lichidul din canalul cohlear arată o pozitivitate de 50 mV, pe cînd organul Corti arată o negativitate de 50 mV. Rampa timpanică (şi ligamentul spiral) sînt aproape echipotenţiale cu rampa vestibulară. Diferenţa de potenţial dintre organul Corti şi lichidul înconjurător este lesne înţeleasă; o separare ionică pe întinsul membranei Reissner prezintă unele dificultăţi.

Este tentant să se creadă că potenţialul microfonic este mijlocul prin care undele sonore excită fibrele nervoase, dînd succesiunea: presiune sonoră — potenţial microfonic — impuls nervos. S-a crezut pe vremuri că timpul (0,6—0,7 milisec.), care se scurge de la primul semn al potenţialului microfonic cohlear şi impulsul nervos, cerea admiterea unui stadiu chimic intermediar, dar în prezent această întîrziere este explicată prin conducerea lentă din segmentul periferic al nervului auditiv. Tasaki şi colab. [28] au descoperit un al treilea potenţial fazic, care este o fază iniţială a potenţialului de acţiune, fiind deci un „prepotenţial", cum sînt acelea care preced potenţialele de vîrf sinaptice.

Potenţialele de acţiune ale nervului auditiv. Tasaki [27] a înregistrat răspunsul unei singure fibre nervoase auditive, atunci cînd s-au emis sunete experimentale de diferite frecvenţe şi intensităţi. El a constatat (fig. 237) că, la pragul auzului, o fibră este excitată de către o bandă îngustă de frecvenţă. Această bandă se lărgeşte cînd intensitatea excitantului este mărită, extinzîndu-se cu rapiditate la frecvenţele mai scăzute („dispariţie" gradată) şi aproape de loc înspre frecvenţe mai înalte („dispariţie" bruscă). Frecvenţa la care a avut loc „dispariţia" bruscă a variat o dată cu fibra. Fibrele din regiunea turei de la baza cohleii au un punct de „dispariţie" foarte înalt şi răspund la oricare frecvenţă mai joasă; cele din regiunea extremităţii apicale răspund numai la frecvenţe joase.

Galambos şi Davis [15, 16] au înregistrat potenţiale din celule izolate ale neuronilor de ordinul doi, răspîndite în porţiunea intracraniană a ner-

vului auditiv. La fel ca toţi ceilalţi receptori senzoriali examinaţi pînă în prezent, receptorul auditiv produce cu atît mai multe impulsuri nervoase pe secundă cu cît este mai intens excitat. Totuşi, aşa cum ar fi de aşteptat de la curba de audibilitate, *frecvenţa* undei sonore influenţează de asemenea frecvenţa descărcării. Cînd numărul impulsurilor pe secundă care apar într-un singur neuron de ordinul doi, este reprezentat ca o funcţie a frecvenţei a unui sunet de explorare, cu intensitate constantă, se obţine

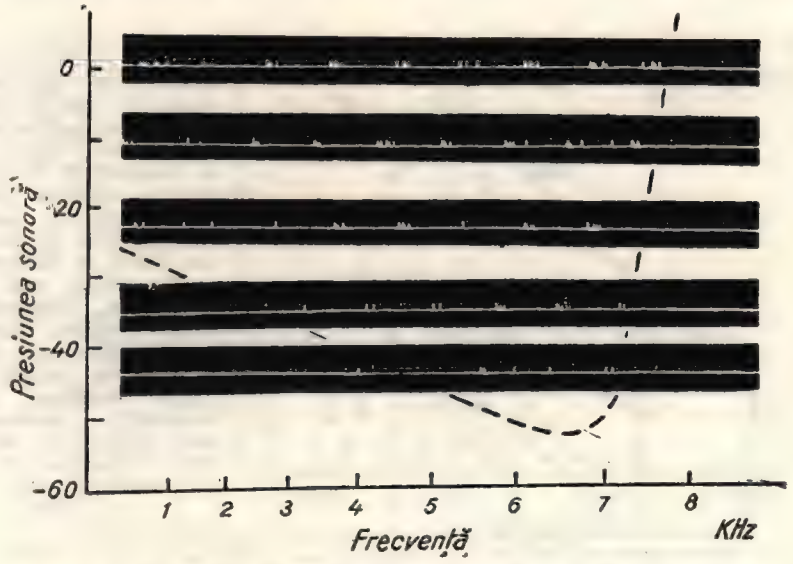


Fig. 237. — Răspunsuri ale unui nerv auditiv izolat la sunete de diferite frecvenţe şi intensităţi. Fiecare bandă de înregistrare arată un tren de descărcări repetate din fibra izolată, ca răspuns la un sunet a cărui frecvenţă a fost mărită, în comparaţie cu cel emis anterior. Fiecare înregistrare reprezintă un nivel sonor diferit, înregistrarea de jos reprezentînd cea mai slabă intensitate întrebuinţată. Linia întreruptă înconjură „suprafaţa de răspuns" pentru această fibră. (După Tasaki, *J. Neurophysiol.*, 1954, *17* : 97).

o curbă cu vîrf. Astfel frecvenţa descărcării unui neuron izolat, arătată în fig. 238, descreşte de o parte şi de alta a frecvenţei de 7 000 Hz. Familia curbelor de izointensitate, obţinute prin repetarea procedeului cu sunete de explorare de diferite intensităţi, arată că porţiuni întinse din membrana bazilară sînt excitate de sunete mai intense, dar de asemenea că poziţia excitaţiei maxime rămîne neschimbată pentru o anumită frecvenţă.

Concepţia actuală — teoria localizării — ţine seama de faptul că un sunet pur, dacă este intens, pune în vibraţie o porţiune lungă a membranei bazilare. Dar o astfel de vibraţie are un maxim într-o anumită regiune, iar fibrele nervoase care conduc din acea regiune, se vor descărca cu frecvenţa cea mai ridicată (fig. 238). Astfel noţiunea de „pitch-is-which" trebuie să fie înţeleasă ca referindu-se la fibrele care se descarcă cu o frecvenţă maximă şi deci, la acea porţiune a cortexului care este activă în mod maxim.

Localizarea tonală în cohlee. S-a indicat că apexul cohleii este implicat în percepţia sunetelor joase, iar baza cohleii, în percepţia sunetelor înalte. În strădania de a efectua o schemă amănunţită a cohleii, o varietate de metode ingenioase şi stăruitoare au dat o serie de rezultate care concordă în mod esenţial.

La o serie de cobai, Stevens şi colab. [26] au rupt membrana bazilară prin perforarea cohleii în diferite puncte. A fost apoi determinată curba de audibilitate, potenţialul microfonic cohlear minim servind ca răspuns-prag

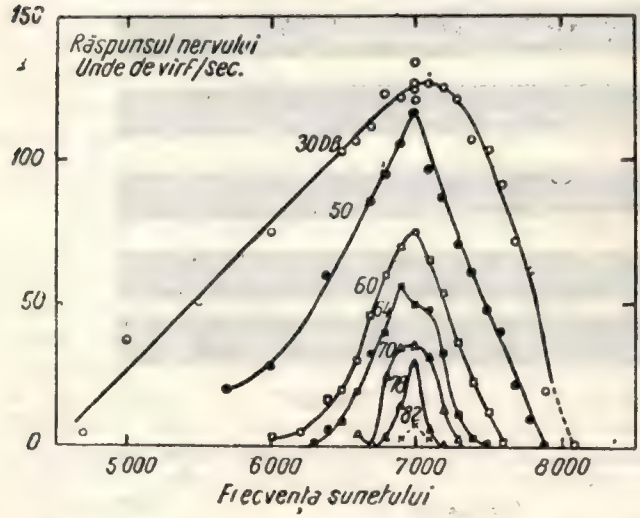


Fig. 238. — Relaţia dintre intensitatea şi frecvenţa sunetului şi descărcarea unei fibre nervoase auditive izolate. Cînd nivelul de intensitate creşte (numerele ataşate curbelor descresc), un domeniu mai mare de frecvenţe excită fibra şi fiecare frecvenţă excită mai multe descărcări. Distanţa de-a lungul abscisei este probabil o funcţiune de distanţă de-a lungul membranei bazilare. Nivelul intensităţii egalează db *sub* un nivel de referinţă. (Din Galambos şi Davis, *J. Neurophysiol.*, 1943, *6*: 39).

(fig. 239). Pierderea sensibilităţii a fost limitată la două octave şi nu a fost absolută. Sunete mai puternice decît 30 db au excitat suprafeţe de o parte sau de alta a porţiunii lezate. Punînd „lacunele tonale" din audiograme în relaţie cu suprafeţele lezate, determinate histologic, aceşti cercetători au alcătuit schema cohleii, prezentată în partea de jos a fig. 239. Curba pentru om a fost dedusă din curba experimentală obţinută de la cobai. Octavele din diferite părţi ale domeniului audibilităţii nu ocupă întinderi egale pe membrana bazilară. Cele cinci octave inferioare sînt îngrămădite într-o arie care cuprinde cu puţin mai mult decît scurta tură apicală a cohleii; cele patru octave superioare, care cuprind frecvenţele esenţiale pentru auzul vorbirii umane, ocupă partea echilibrată a membranei bazilare. Această împărţire este, după cît se pare, în legătură cu fineţea discriminării înălţimii în tot domeniul audibilităţii. Diferenţa minimă detectabilă de frecvenţă pare să corespundă unei distanţe constante pe cohlee. Lunga porţiune din membrana bazilară, care răspunde frecvenţelor din domeniul mediu, face posibilă discriminarea unui mare număr de înălţimi în domeniul de frecvenţe ale vorbirii perceptibile. Ca şi în cazul pragului a două puncte şi al acuităţii vizuale, discriminarea fină a sunetelor pare a fi dobîndită prin multiplicarea unităţilor senzoriale.

Teoriile frecvenţei. Alternativa teoriei localizării a funcţiei cohleare este o versiune oarecare a „teoriei frecvenţei". În conformitate cu aceste teorii, nu este necesar pentru cohlee să răspundă la recepţia frecvenţelor în mod diferenţial de-a lungul întinderii ei. Dar se presupune că frecvenţa

undelor sonore este reprodusă în frecvenţa descărcării nervoase, iar scoarţa cerebrală interpretează diferitele frecvenţe de descărcare ca înălţimi diferite. Totuşi fibrele nervoase nu se pot descărca la frecvenţele unor sunete cu înălţimi mari, iar teoria nu poate explica tăria prin frecvenţa descărcării. Teoria descărcărilor simultane de impulsuri [34] încearcă să învingă aceste dificultăţi, dar probele în favoarea localizării par a fi zdrobitoare.

Căile de conducere [34]. Undele sonore din aer ajung la organul Corti

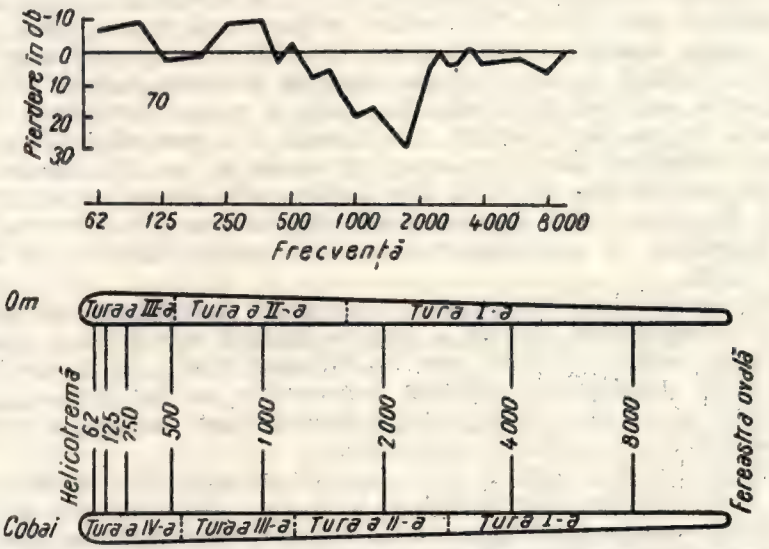


Fig. 239. — *Sus:* audiogramă electrică, influenţată de o leziune în porţiunea membranei bazilare. Intensitatea de prag pentru producerea unui răspuns microfonic detectabil din cohlee este mărită pentru sunetele din domeniul mediu al frecvenţelor. *Jos:* schemă a cohleii de cobai, arătînd localizarea recepţiei înălţimii sunetelor pe membrana bazilară. Schema pentru cobai a fost întocmită pe baza rezultatelor obţinute în 20 de experienţe identice cu cea arătată în partea de sus a figurii, împreună cu datele histologice cu privire la mărimea porţiunii lezate a membranei bazilare. Schema pentru om a fost dedusă din datele asupra cobaiului. (Din Stevens şi colab., *J. gen. Psychol.*, 1935, *13*: 297).

prin trei căi, dintre care prima poate fi numită calea *fiziologică* sau *osiculară*. Vibraţiile sînt transmise de la timpan prin lanţul osicular şi fereastra ovală pînă la rampa vestibulară şi canalul cohlear şi de acolo, prin organul Corti şi membrana bazilară la rampa timpanică şi, în cele din urmă, la fereastra rotundă. Această cale a fost discutată anterior, cu unele amănunte. Rolul important al ferestrei rotunde este discutat mai jos.

Cea de-a doua cale de conducere prin urechea mijlocie poate fi numită *calea aeriană* de conducere. Această cale începe la timpan şi trece prin aerul din urechea mijlocie spre fereastra rotundă, rampa timpanică etc. Calea aeriană trece în special prin fereastra rotundă, deoarece aceasta este acoperită numai de o membrană subţire, pe cînd fereastra ovală este astupată de scăriţă, în special cînd lanţul osicular este anchilozat („înghe-

ţat"). Dar transmisia prin fereastra rotundă este ineficientă, deoarece, aşa cum s-a arătat mai sus, sunetul nu este transmis în mod eficace din aer în mediul lichid.

Cînd lanţul osicular este rupt, calea aeriană conduce mai puţin bine decît ne-am putea aştepta examinînd valoarea egalizării acustice a lanţului osicular (30 db). Pierderea auditivă, datorită întreruperii lanţului osicular, diferă între 30 db pentru sunetele joase şi 65 db pentru sunete mijlocii. Doi factori sînt implicaţi. Unul din aceştia este faptul că timpanul, împovărat de lanţul întrerupt de oscioare, devine un obstacol în calea transmisiei sunetului spre aerul din urechea mijlocie. Al doilea factor este că undele sonore, transmise prin fereastra rotundă şi rampa timpanică, întind membrana bazilară în sus în timpul fazei de presiune pozitivă, în timp ce aceeaşi undă, condusă prin fereastra ovală şi rampa vestibulară, împinge membrana în jos. Dacă această interferenţă este prevenită în mod experimental, conducînd sunetul printr-un tub numai la una din ferestre, atunci pierderea auditivă este de 30 db. Din fericire, căile sonore nu au o lungime egală şi, de aceea, undele sonore nu sînt defazate cu 180°. Anularea se face astfel imperfect, iar pierderea netă datorită acestui factor este de aproximativ 12 db.

Mai comună decît întreruperea este fixarea lanţului osicular prin aderenţe consecutive unei infecţii a urechii mijlocii sau printr-o modificare patologică a osului temporal care imobilizează scăriţa în fereastra ovală (otoscleroză). Înţelegerea surdităţii consecutive acestor procese, precum şi vindecării ei pe cale chirurgicală depinde în mare măsură de aprecierea importanţei fiziologice a ferestrei rotunde.

Funcţia ferestrei rotunde este, după cît se pare, de a asigura „elasticitatea" în cohlee care este închisă în mod rigid. Deformarea, mai degrabă decît simpla compresiune, este necesară pentru excitarea receptorilor cutanaţi şi a celulelor ciliate. Pentru ca să apară deformaţia, membrana bazilară trebuie să se mişte cît de puţin în mod real, iar membrana care închide fereastra rotundă trebuie să bombeze pentru a permite aceasta.

În otoscleroză, auzul slăbeşte foarte mult, în parte datorită faptului că se pierde calea osiculară de conducere. În plus, calea aeriană de conducere spre fereastra rotundă nu poate să funcţioneze în condiţiile cele mai bune, deoarece lipseşte „elasticitatea". O astfel de „elasticitate" este asigurată cu succes cu ajutorul operaţiei de fenestrare a lui Lempert, perforîndu-se o mică fereastră în canalul semicircular orizontal, care se află în continuarea vestibulului cohleii. O bucată de piele se aşază deasupra acestei fistule şi auzul este în mod semnificativ îmbunătăţit (de obicei între 20 şi 30 db faţă de normal), atîta timp cît noua cale rămîne în stare de funcţionare.

Cea de a treia cale prin care un sunet poate fi condus la urechea internă este *calea osoasă*. În loc să urmeze lanţul oscioarelor sau calea aeriană a urechii mijlocii, undele sonore ajung în urechea internă trecînd prin oasele craniene. Urechea mijlocie este, ca să spunem aşa, „scurtcircuitată" sau „ocolită". Spre deosebire de calea aeriană şi calea de-a lungul lanţului oscioarelor, conducerea osoasă joacă un rol mic sau inexistent în auzirea sunetelor obişnuite, deoarece se pierde multă energie în timpul trecerii unei unde sonore din aer în oasele craniene. Totuşi, dacă un diapazon care nu este auzit cînd vibrează în aer, este pus cu baza sa pe craniu (egalizare acustică mai bună), sunetul său poate fi auzit în mod clar. Conducerea

osoasă este importantă pentru distingerea între diferitele tipuri de surditate şi este utilizată la un tip de dispozitiv de ajutare a auzului. Conducerea prin această cale trebuie exclusă, atunci cînd se testează o ureche cu sunete care depăşesc 50 la 60 db, la care nivel sunetul condus prin os poate ajunge la urechea normală. Dopurile pentru ureche sînt desigur nefolositoare, dar auzirea sunetului condus prin os poate fi eliminată prin introducerea în ureche a unui zgomot „de mascare".

Mecanismul conducerii prin os pare a fi dublu. Oscilaţiile uşoare ale osului supun conţinutul lichid al cohleei la presiuni alternative. Rampa vestibulară şi rampa timpanică sînt în mod egal expuse acestor presiuni, dar faza de presiune pozitivă a undei sonore determină o mişcare în jos a membranei bazilare, exact ca în procesul auditiv normal, deoarece fereastra rotundă opune o rezistenţă relativ mai scăzută decît fereastra ovală. Fereastra rotundă bombează înspre urechea mijlocie, permiţînd membranei bazilare să se mişte în jos. În cel de-al doilea mecanism, inerţia împiedică scăriţa şi lichidul cohlear de a urma în mod exact oscilaţiile oaselor capului. Rezultatul este mişcarea membranei bazilare şi a membranei ferestrei rotunde. Experienţele implicînd fixarea scăriţei, care ar diferenţia aceste două mecanisme, arată pe cel de-al doilea ca fiind mai important.

Tipurile de surditate [34]. Surditatea, incluzînd deficienţa auditivă parţială, este clasificată în trei tipuri principale, în conformitate cu locul în care se găseşte blocajul. *Surditate de conducere* este acea interferenţă în care trecerea undelor sonore se face prin urechea externă sau mijlocie. Cauzele obişnuite sînt colecţiile purulente, exsudatele sau cerumenul; aderenţele oscioarelor la pereţii osoşi; îngroşarea timpanului ca urmare a unei infecţii şi noi excrescenţe ale osului care leagă scăriţa (otoscleroză). Testele de diagnostic preconizate de Weber şi Rinné sînt bazate pe interferenţa mai mare cu căile de conducere aeriană şi osiculară, caracteristică pentru surditatea de conducere. Deoarece „ocoleşte" urechea mijlocie, conducerea osoasă este puţin afectată. Surditatea nu este niciodată totală, deoarece unele sunete sînt conduse prin craniu.

La aceşti bolnavi audiogramele tind să fie „plate", adică, pierderea este egală pentru toate frecvenţele. În mod paradoxal, bolnavul pare să audă cel mai bine în mediile zgomotoase, deoarece vocile sînt ridicate, iar el nu este tulburat de zgomotul care nu este auzit. Bolnavul tolerează de asemenea dispozitive de ajutare a auzului, după urma cărora beneficiază mult.

Cel de-al doilea tip de deficienţă auditivă, numit în trecut *surditate de percepţie*, este în prezent cunoscut sub numele de *surditate nervoasă*. Defectul nu se află în procesul cortical al percepţiei sunetului, ci este cauzat de o degenerare a celulelor senzoriale din urechea internă, tumori ale nervului auditiv etc. Deoarece leziunea se află în porţiunea mecanismului auditiv (celulele ciliate sau nervul auditiv) comun conducerii prin aer şi conducerii osoase, rezultatul va fi o incapacitate a ambelor căi. Cu privire la sunete, surditatea este „pătată". Percepţia sunetelor înalte este, în mod tipic, cea mai deficientă (de aici „surditatea sunetelor înalte"). Aceasta deformează percepţia şi discriminarea cuvintelor rostite (consoanele tind să fie auzite la fel), auzul este deficitar cînd zgomotul maschează uşoarele diferenţe rămase ale sunetelor. Pentru un motiv oarecare, cînd intensitatea unui sunet creşte, intensitatea percepută (tăria) creşte mai rapid decît atunci cînd auzul este normal. Sunetele tari pot fi tot atît de neplăcute ca

și pentru o ureche normală, făcîndu-l pe bolnav să nu suporte vorbirea puternică sau dispozitivele de ajutare a auzului. Deoarece această surditate este caracteristică bătrîneții, expresia din viața de toate zilele: „nu striga, tinere!", este lesne de înțeles. Surditatea nervoasă poate fi temporară, atunci cînd este cauzată de oboseală sau de o traumă parțială, cum ar fi expunerea la sunete puternice prelungite („surditatea cazangiului"), sau permanentă, atunci cînd este cauzată de degenerare prin senilitate, boală sau agenți toxici.

Cel de-al treilea tip de surditate, *surditatea centrală*, este rar. Ea poate proveni din interferența cu calea de conducere a impulsurilor nervoase spre scoarța cerebrală, dar este mai frecvent o manifestare a afaziei (capitolul al 21-lea) sau o tulburare psihogenă. Studiile recente [13, 14] asupra suprimării descărcării nervului auditiv pot avea oarecare legătură cu tulburările acestea din urmă.

Calea auditivă

Ramificațiile periferice ale celulelor bipolare din ganglionul spiral sînt destul de variate și complexe [12]. Axonii centrali ai celulelor bipolare trec în cel de-al VIII-lea nerv pentru a intra în punte la joncțiunea sa cu bulbul. Aceste fibre se bifurcă și se conectează, atît cu nucleul cohlear ventral, cît și cu cel dorsal. În nerv, fibrele de la bază și apex se răsucesc asemenea unei frînghii, dar nu se amestecă între ele la întîmplare. Anatomia amănunțită a neuronilor de ordinul întîi este compatibilă cu teoria localizării; nucleul cohlear este o reflectare „neînfășurată" a cohleii.

Calea auditivă este complexă (fig. 240). Cel puțin patru neuroni sînt implicați, iar calea este atît homolaterală, cît și controlaterală. În linii mari, ea constă din cei doi nuclei cohleari, nucleii olivari superiori și nucleii înrudiți, lemniscurile laterale, coliculi inferiori, corpii geniculați mediali și cortexul auditiv.

Potențialele de acțiune pot fi înregistrate din lemniscurile laterale, homolaterale sau controlaterale, atunci cînd o cohlee este excitată. Considerînd mărimea și desfășurarea în timp a activității, se pare că fibrele homolaterale sînt egale în număr cu fibrele controlaterale și că este implicit același număr de sinapse. Nu apare nici o încrucișare la nivelul coliculilor inferiori sau al corpilor geniculați mediali [22]. Chow [9] a arătat că numărul fibrelor crește în mod progresiv la fiecare stadiu al sistemului auditiv. Pentru fiecare fibră din ganglionul spiral ies două din nucleul cohlear și 14 din corpii geniculați mediali; în cortexul auditiv apar aproximativ 40.

Bilateralitatea sistemului auditiv a fost bine demonstrată din punct de vedere fiziologic în experiențele ingenioase efectuate de Mettler și colab. [19] (fig. 241). La cîini, după ce diferite componente ale căii auditive au fost întrerupte, gradul pierderii auditive a fost determinat prin metoda reflexului condiționat. Prin îndepărtarea unui cortex cerebral în combinație cu o cohlee sau alta, Mettler și colaboratorii săi au descoperit că „valorile acustice" ale căilor homolaterale și controlaterale sînt egale. O bilateralitate aproape completă a reprezentării caracterizează și sistemul auditiv al omului. Leziunile corticale unilaterale afectează auzul numai foarte ușor,

şi deoarece ambele suprafeţe auditive sînt rareori atacate de acelaşi proces patologic, surditatea este rareori produsă de leziuni corticale.

Pe lîngă proiecţia specifică în cortexul auditiv, schiţată mai sus, o cale mai difuză poate fi trasată prin formaţia reticulară. Deşi mai multe stadii importante din acest sistem sînt încă nedefinite, sistemul reticular ascendent este în mod clar implicat, pe baza observaţiei că sunetele continuă

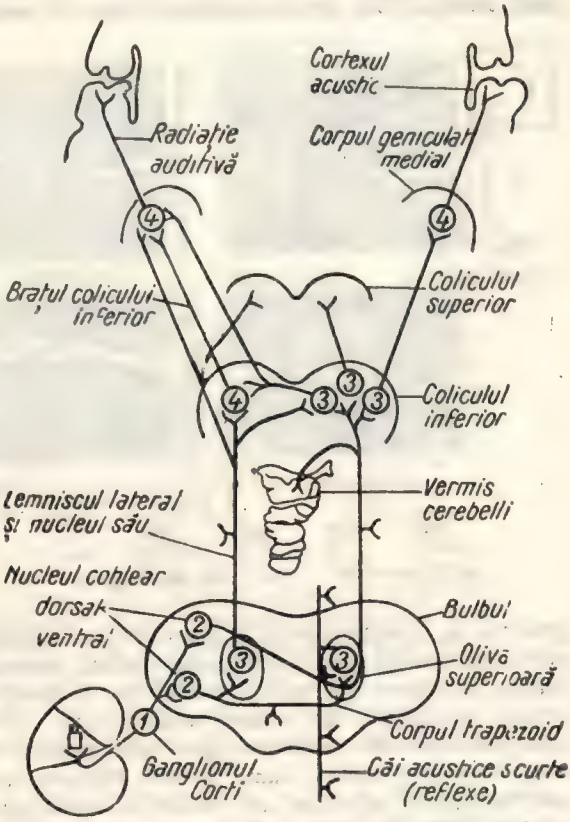


Fig. 240. — Căile acustice aferente. Numerele din cercuri reprezintă primul, al doilea, al treilea şi al patrulea neuron al lanţului. Desenul rezumă produsul mai multor investigaţii, efectuate în special pe pisică. (Din Davis, capitolul al 28-lea din *Handbook of experimental psychology*, S. S. Stevens, ed., New York, John Wiley and Sons, Inc., 1951).

să trezească pisicile decerebelate după ce sistemul auditiv specific a fost secţionat.

Calea auditivă centrifugă. Din anatomie se cunoaşte că un fascicul de fibre îşi are originea în oliva superioară şi se termină în cohleea controlaterală (fasciculul Oort), dar funcţiunea acestor fibre nu este cunoscută. Aplicînd şocuri fasciculului olivocohlear al pisicii, Galambos [14] a putut modifica răspunsul nervului auditiv la excitări prin pocnete (fig. 242). Cînd muşchii şi oscioarele din urechea mijlocie au fost înlăturate, iar animalul a fost curarizat, „dispariţia" a început 20—30 milisec. după primul şoc al trenului de şocuri şi a continuat 500 milisec. după excitare. Răspunsul celulei ciliate (potenţial microfonic cohlear) a fost neschimbat în timpul acestor manevre, dar răspunsul nervului auditiv a fost reprimat (la pocnete puternice) sau complet înlăturat (la pocnete slabe). Este evident că sistemul nervos central şi-ar putea modula influxul său prin acest sistem; funcţia deficitară a sistemului ar putea produce o alterare însemnată a auzului normal.

Organizarea topografică [12]. Sistemul auditiv este compus dintr-o cale extrem de organizată topografic, suprapusă pe o altă cale mai difuză. Organul spiral Corti este proiectat pe structuri nervoase superioare într-un astfel de mod, încît „localizarea sunetelor" observată la cohlee este menţinută la nivelul nucleilor cohleari, al corpului geniculat medial şi al cortexului cerebral. Această organizare este o extensiune logică a teoriei localizării auzului. Un aparat periferic care să analizeze undele sonore complexe,

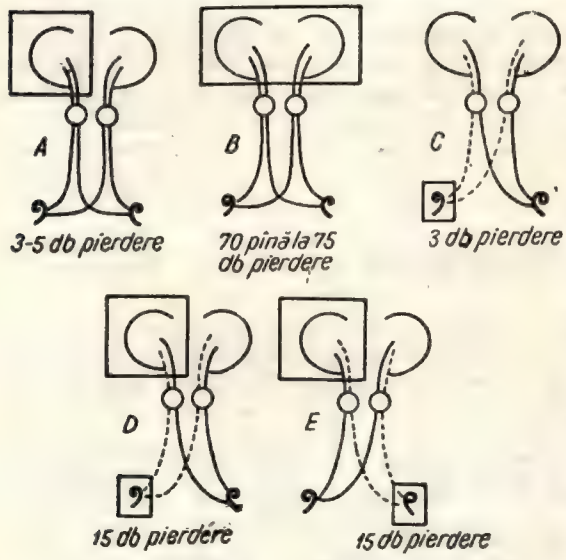


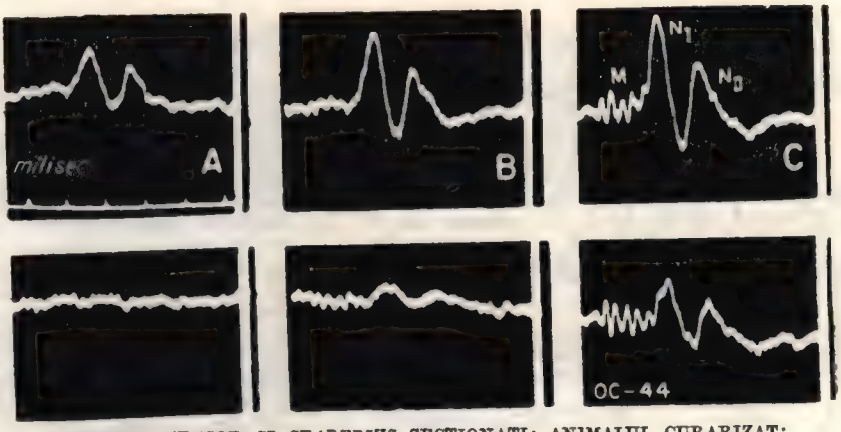
Fig. 241. — Diagrama rezumativă a unei serii de experienţe care demonstrează bilateralitatea căii auditive la cîine. Numărul de sub fiecare diagramă reprezintă pierderea capacităţii auditive în decibeli, iar un chenar în jurul simbolului pentru cortexul cerebral sau cohlee indică distrugerea efectuată. De observat că în *D* auzul depinde de fibrele *neîncrucişate* ale lemniscului lateral stîng, pe cînd în *E* auzul depinde de fibrele încrucişate ale lemniscului lateral drept; pierderea capacităţii auditive este egală în ambele cazuri. (Experienţe efectuate de Mettler şi colab., *Brain*, 1934, 57: 475; diagramă după Stevens şi Davis, *Auzul, psihologie şi fiziologie*, 1938, New York, John Wiley and Sons, Inc.).

precum şi o semnalizare a frecvenţelor componente de către diferite fibre nervoase auditive ar fi fără sens, afară numai dacă curentele de impulsuri rămîn distincte. La pisici, pregătite în mod special pentru a răspunde la sunete apropiate de pragul audibilităţii, Ades şi colab. [2] au distrus porţiuni minime ale corpului geniculat medial cu ajutorul aparatului stereotaxic Horsley-Clarke. Auzul a fost redus pentru benzi restrînse de sunete, iar frecvenţele afectate au variat în mod sistematic o dată cu mici schimbări în locurile lezate. Aceşti cercetători au fost astfel capabili să facă o hartă a corpului geniculat medial, în care sînt arătate diferitele localizări tonale.

Despre cortexul auditiv, considerat în mod izolat, se ştie în prezent că este format la cîini şi pisici din trei arii [1]. (Aceste animale sînt utilizate mult pentru studii auditive, deoarece cortexul auditiv nu este îngropat, ca la om şi maimuţă). Ariile auditive se află în girusul ectosylvian. Suprafaţa auditivă I (A I) se află în partea superioară, A II se află în girusul sylvian subiacent, iar A III este situat rostral, suprapunîndu-se parţial peste aria somatică II. A I este aria de proiecţie pentru corpul geniculat medial, iar organizarea topografică ordonată a acestei proiecţii a fost arătată anatomic, atît la cîine [30], cît şi la pisică [23].

Amănuntele localizării tonotopice în A I, reprezentînd o proiecţie a cohleii (nerăsucite), este arătată mai bine prin metode electrice. Totuşi sînt întîmpinate două dificultăţi importante. Una din ele este că sub anestezie cortexul răspunde numai începutului unui sunet susţinut. Din păcate,

energia de la începutul unui sunet nu este limitată la frecvenţa unica finală. Se pare că nu există un mijloc de a înlătura această dificultate. Cealaltă problemă este că un excitant sonor, destul de puternic pentru a provoca o activitate electrică care să se deosebească de activitatea fundamentală, este suficient de puternic pentru a activa o porţiune mare a membranei bazilare (şi a ariei A I din cortex). Această dificultate, care maschează gradul organizării tonotopice, a fost ocolită în două moduri.



MUŞCHII TENSOR ŞI *STAPEDIUS* SECŢIONAŢI; ANIMALUL CURARIZAT; SCĂRIŢA DEZARTICULATĂ.

Fig. 242. — Reprimarea răspunsului nervului auditiv la o excitare sonoră (pocnete) prin şocuri aplicate asupra fasciculului olivocohlear. *A* — răspunsul la un pocnet slab este complet abolit prin şocuri (100/sec.) aplicate asupra bulbului; *B, C* — pocnete mai puternice, indicînd o reprimare incompletă; *M* — răspunsul celulei ciliate; N_1 şi N_{11} — răspunsul nervului auditiv. (Din Galambos, *J. Neurophysiol.*, 1956, *19*: 424).

Woolsey şi Walzl [41] au exteriorizat lama spirală de-a lungul căreia fibrele nervoase din organul Corti intră în columelă. Cu ajutorul unor electrozi fini, au putut fi excitate simultan cîteva fibre. O schimbare a punctului activităţii electrice maxime pe cortexul auditiv a fost prilejuită de o deplasare a electrozilor de-a lungul şirului de fibre nervoase. Excitarea unei mici grupe de fibre a activat o bandă verticală a ţesutului cortical în girusul ectosylvian. Excitanţii aplicaţi la baza cohleii, care răspunde cel mai puternic la sunete înalte, a provocat o activitate în benzile situate anterior, în timp ce excitanţii aplicaţi în regiunea apicală (sunete joase) au fost proiectaţi în benzile cele mai apropiate de occipital; regiunile cohleare intermediare au fost tot intermediare pe cortex.

Tunturi [30, 31] a făcut faţă dificultăţilor aplicînd pe cortexul auditiv fişii de hîrtie de filtru late de un milimetru, îmbibate cu stricnină. Acest procedeu determină cortexul intoxicat să dea naştere unor „unde de vîrf de stricnină" şi măreşte potenţialele produse. El a determinat domeniul frecvenţelor (precum şi intensităţile respective necesare) care au activat porţiunea particulară de cortex de sub hîrtia de filtru. Rezultatul acestei experienţe a fost alcătuirea unei hărţi (fig. 243), care arată că fiecare octavă are o localizare maximă într-o fîşie orientată mediolateral, lungă de cinci

pînă la şapte milimetri, şi că fîşiile octavelor sînt aproximativ echidistante (2 mm). Deplasînd cu 0,2 mm hîrtia de filtru cu stricnină, s-a deplasat şi punctul maximului cu 0,1 octavă, care nu este departe de diferenţa de frecvenţă discriminabilă. Decepţionează faptul că lungimea fîşiei corticale nu indică intensitatea. Aşa cum se putea prevedea din mecanica cohleară, creşterea intensităţii a determinat creşterea în lăţime a benzii frecvenţei care excita o fîşie anumită a cortexului. Curba pentru frecvenţele joase s-a schimbat cel mai mult, „dispariţia" fiind mai pronunţată la sunetele mai

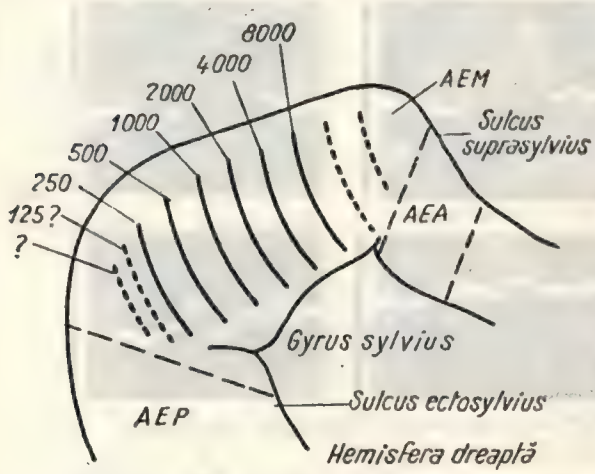


Fig. 243. — Localizarea tonală în aria auditivă primară a cîinelui. AEA — aria ectosylviană anterioară; *AEP* — aria ectosylviană posterioară; *AEM* — aria ectosylviană mijlocie. Benzile indică punctul în care au apărut „undele de vîrf de stricnină", o dată cu intensitatea cea mai joasă. Benzile indicate prin linii punctate nu au fost determinate experimental. (După Tunturi, din Bremer, *Some problems in neurophysiology*, London, Athlone Press, 1953).

înalte. Aceasta reprezintă una din cele cîteva indicaţii care sprijină concepţia unei activări prin unda mobilă a membranei bazilare.

Aceste observaţii concordă cu părerea că înălţimea sunetului auzit depinde, în mod simplu, de care anume grupă de celule din cortexul cerebral a fost pusă în activitate maximă. N-a fost descoperit nici un corelat cortical clar conturat şi poate fi remarcat faptul că o dimensiune importantă a excitantului — durata — rămîne în mare măsură necercetată, din cauza acţiunii anesteziculuí.

Localizarea corticală [12]. Organizarea tonotopică a cortexului auditiv sugerează că leziunile corticale mici ar putea produce „lacune tonale", asemănătoare cu acelea care apar consecutiv leziunilor cohleare. Din contra, aproape toată aria auditivă A I poate să sufere o ablaţie fără ca acest lucru să aibă un efect asupra discriminării tonale la pisică [20] sau maimuţă [11]. La pisică, toate cele trei arii auditive au trebuit să fie distruse bilateral înainte ca discriminarea tonală să se piardă permanent. Această observaţie reaminteşte studiile — prin procedeul de ablaţie — asupra localizării somatosenzoriale.

Funcţia ariei A I poate consta dintr-o activitate auditivă „mai înaltă". A II pare a fi esenţială pentru discriminarea tipurilor tonale, spre deosebire de aria A I care nu are această însuşire. Dacă tonurile B şi C sînt utilizate pentru a forma două tipuri tonale, BCB sau CBC, tranziţia dintre ele este cu uşurinţă discriminată de către o pisică înainte de operaţie. După îndepărtarea celor trei arii auditive, discriminarea tipurilor tonale, spre deosebire de discriminarea frecvenţelor izolate, este pierdută şi nu mai poate fi redobîndită prin învăţare. De asemenea, dacă determinăm existenţa

unei omologii între cortexul auditiv şi cortexul somatosenzorial, observăm că rezultatele leziunilor corticale sînt în linii mari, similare. Cazurile clinice oferă puţine probe asupra acestui fapt. Ariile auditive primare sînt îngropate, astfel încît apariţia unor leziuni simetrice bilaterale ale acestor suprafeţe este, în mod virtual, imposibilă. Mai mult încă, fiecare arie este conectată cu ambele cohlee.

BIBLIOGRAFIE

1. ADES H. W. — *J. Neurophysiol.*, 1943, *6* : 59.
2. ADES H. W., METTLER F. A. şi CULLER E. A. — *Amer. J. Physiol.*, 1939, *125* : 15.
3. ARMSTRONG H. G. — *Principles and practice of aviation medicine*, ed. a 3-a, Baltimore, Williams & Wilkins, 1952. X, 476 p.
4. BÉKÉSY G. von — *Acta oto-laryng. (Stockh.)*, 1939, *27* : 281.
5. BÉKÉSY G. von — *J. acoust. Soc. Amer.*, 1951, *23* : 576.
6. BÉKÉSY G. von — *J. acoust. Soc. Amer.*, 1952, *24* : 72.
7. BÉKÉSY G. von şi ROSENBLITH W. A. — Capitolul al 27-lea în *Handbook of experimental psychology*, S. S. Stevens, ed. New York, John Willey & Sons, 1951.
8. BREMER F. — *Some problems in neurophysiology*, London, Athlone Press, 1953, IX, 79 p.
9. CHOW K. L. — *J. comp. Neurol.*, 1951, *95* : 159.
10. DAVIS H., TASAKY I. şi GOLDSTEIN R. — *Cold. Spr. Harb. Symp. quant. Biol.*, 1952, *17* : 143.
11. EVARTS E. V. — *J. Neurophysiol.*, 1952, *15* : 443.
12. GALAMBOS R. — *Physiol. Rev.*, 1954, *34* : 497.
13. GALAMBOS R. — *Ann. Otol. (St. Louis)*, 1956, *65* : 1053.
14. GALAMBOS R. — *J. Neurophysiol.*, 1956, *19* : 424.
15. GALAMBOS R. şi DAVIS H. — *J. Neurophysiol.*, 1943, *6* : 39.
16. GALAMBOS R. şi DAVIS H. — *Science*, 1948, *1908* : 513.
17. GUILD S. R. — *Acta oto-laryng. (Stockh.)*, 1953, *43* : 199.
18. LORENTE DE NO R. — *Laryngoscope (St. Louis)*, 1933, *43* : 1.
19. METTLER F. A., FINCH G., GIRDEN E. şi CULLER E. — *Brain*, 1934, *57* : 475.
20. MEYER D. R. şi WOOLSEY C. N. — *J. Neurophysiol.*, 1952, *15* : 149.
21. NEFF W. D. — *J. comp. physiol. Psychol.*, 1947, *40* : 203.
22. RAAB D. H. şi ADES H. W. — *Amer. J. Psychol.*, 1946, *59* : 59.
23. ROSE J. E. şi WOOLSEY C. N. — *J. comp. Neurol.*, 1949, *91* : 441.
24. SAUL L. J. şi DAVIS H. — *Arch. Neurol. Psychiat. (Chicago)*, 1932, *28* : 1104.
25. STEVENS S. S. şi DAVIS H. — *Hearing: its psychology and physiology*, New York, John Willey & Sons, 1938, XV, 436 p.
26. STEVENS S. S., DAVIS H. şi LURIE M. H. — *J. gen. Psychol.*, 1935, *13* : 297.
27. TASAKI I. — *J. Neurophysiol.*, 1954, *17* : 97.
28. TASAKI I., DAVIS H. şi LEGOUIX J. P. — *J. acoust. Soc. Amer.*, 1952, *24* : 502.
29. TROGER J. — *Phys. Z.*, 1930, *31* : 26.
30. TUNTURI A. R. — *Amer. J. Physiol.*, 1954, *144* : 389.
31. TUNTURI A. R. — *Amer. J. Physiol.*, 1950, *162* : 489.
32. WAETZMANN E. — *Akust. Z.*, 1938, *3* : 1.
33. WALKER A. E. — *The primate thalamus*, Chicago, University of Chicago Press, 1938, XXIII, 321 p.
34. WEVER E. G. — *Theorye of hearing*, New York, John Wiley & Sons, 1949, XIII, 484 p.
35. WEVER E. G. şi BRAY C. W. — *J. exp. Psychol.*, 1930, *13* : 373.
36. WEVER E. G. şi BRAY C. W. — *Proc. nat. Acad. Sci. (Wash.)*, 1930, *16* : 344.
37. WEVER E. G. şi LAWRENCE M. — *Physiological acoustics*, Princeton. N.J., Princeton University Press, 1954, 454 p.
38. WIENER F. M. şi ROSS D. A. — *J. acoust. Soc. Amer.*, 1946, *18* : 401.
39. WIGGERS H. C. — *Amer. J. Physiol.*, 1937, *120* : 771.
40. WILSKA A. — *Skand. Arch. Physiol.*, 1935, *72* : 161.
41. WOOLSEY C. N. şi WALZL E. M. — *Johns Hopk. Hosp. Bull.*, 1942, 71 : 315.

Capitolul al 18-lea

Ochiul ca instrument optic

Frank W. Weymouth *

Formarea unei imagini

Formarea imaginii de către o lentilă convexă
Formarea imaginii de către ochi
Imaginea retiniană și percepția spațială
Mărimea imaginii de pe retină

Acomodația

Acomodația ochiului pentru obiecte situate la diferite distanțe
Punctum proximum și *punctum remotum* ale vederii distincte
Puterea de refracție și amplitudinea acomodației

Defectele și anomaliile optice

Defectele optice ale ochiului emetrop
Ametropia
Miopia
Hipermetropia
Prezbiopia
Astigmatismul

Efectele optice ale altor factori

Irisul și pupila
Reflexul fotomotor
Presiunea intraoculară
Nutriția cristalinului și a corneei

Principalele instrumente pentru examinarea ochiului
Oftalmoscopul

Ochiul este organul periferic al văzului. Datorită structurii sale fizice (fig. 244), razele de lumină de la obiecte externe sînt concentrate pe retină, iar acolo dau naștere unor impulsuri nervoase care sînt transmise prin fibrele nervului optic și ale tractului optic în aria vizuală a cortexului cerebral. Aici se produce reacția pe care o numim vederea. Cînd studiem fiziologia vederii, trebuie mai întîi să considerăm ochiul ca fiind un instrument optic adaptat din punct de vedere fizic pentru a forma o imagine pe retina sa și care este dotat cu anumite mecanisme fiziologice cu reglare.

* Revizuit de Theodore C. Ruch

Formarea unei imagini

Imaginea de pe retină este formată cu ajutorul suprafeţelor de refracţie ale corneei şi cristalinului. Suprafeţele curbate ale acestor corpuri transparente acţionează în mod esenţial ca o lentilă convexă de sticlă, iar fizica formării unei imagini printr-o astfel de lentilă este utilizată pentru a explica procesele de refracţie din ochi.

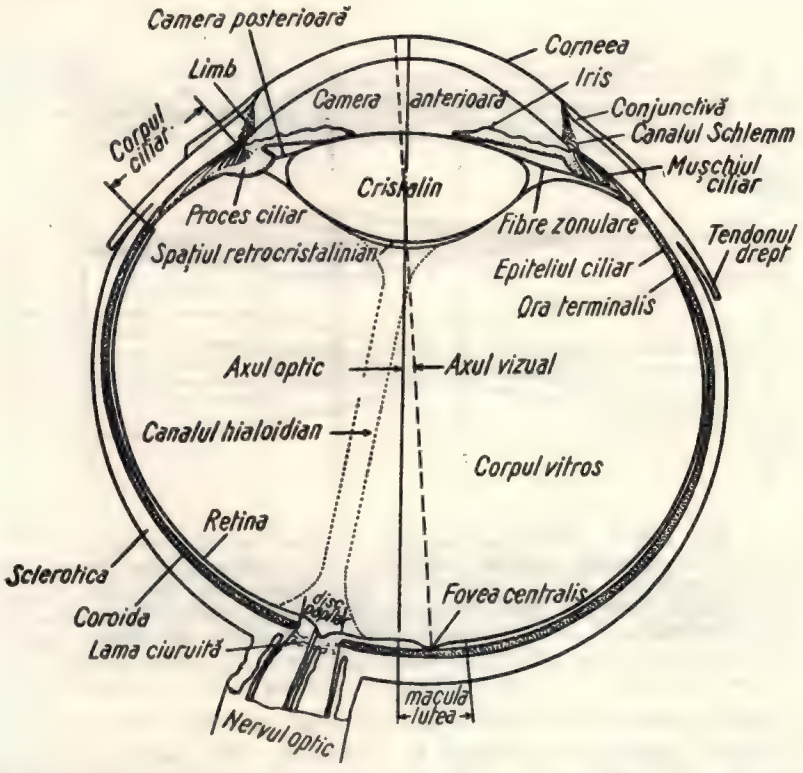


Fig. 244. — Secţiune orizontală a ochiului uman. (Din Walls, *The vertebrate eye*, Bloomfield Hills, Mich., Cranbrook Institute of Science, 1942).

Formarea imaginii de către o lentilă convexă. Cea mai obişnuită lentilă artificială este o bucată de sticlă cu suprafeţe sferice lustruite, înconjurate de aer. Astfel de lentile sînt de două tipuri: lentila convergentă cu suprafeţe convexe (groasă la mijloc) şi lentila divergentă cu suprafeţe concave (subţire la mijloc). *Axa principală* a unei lentile cu două suprafeţe sferice este o linie care trece prin centrele de curbură; ea este, prin urmare, perpendiculară pe aceste suprafeţe în punctul în care le străpunge. Imaginile reale care pot fi prinse pe un ecran sînt formate în exclusivitate de către lentilele convexe (convergente).

Lumina dintr-un punct de pe axa principală, situat atît de departe încît razele sînt paralele cînd lovesc lentila, converg într-un punct de pe

axa principală dinapoia lentilei (*F* din fig. 245, *I*) * ; acest punct este numit *focarul principal.* Distanţa dintre focarul principal şi lentila este numită *distanţă focală principală.* Această distanţă, care este o măsură a puterii de refracţie a lentilei, depinde de curbura suprafeţelor lentilei şi de indicele de refracţie al sticlei. Razele absolut paralele emană de la o sursă de lumină situată la infinit ; în mod practic totuşi, obiectele care nu sînt situate la o distanţă mai mică de aproximativ 6 m, emit raze care diverg

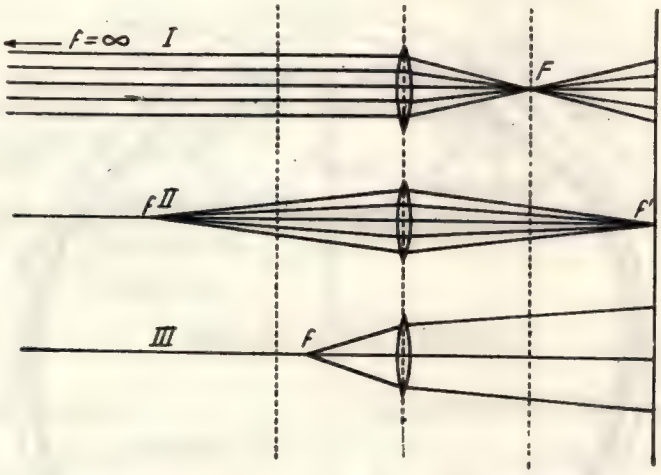


Fig. 245. — Refracţia luminii printr-o lentilă convexă. I — refracţia razelor paralele ; *II* — refracţia razelor divergente ; *III* — refracţia razelor divergente, dintr-un punct luminos mai apropiat de lentilă decît focarul principal. *F* — focar principal ; *f* — punct luminos ; *f'* — imaginea lui *f.*

atît de puţin, încît pot fi considerate ca fiind paralele. Pe de altă parte, dacă un obiect luminos este aşezat în *F* din fig. 245, razele care trec prin lentilă vor ieşi ca raze paralele. Dacă un punct luminos (*f* din fig. 245, *II*) este aşezat în faţa lentilei la o distanţă mai mare decît distanţa focală principală, dar totuşi nu într-atît de departe încît să emită raze — din punct de vedere practic — paralele, conul razelor divergente din această sursă se va concentra în *f'*, care se află situat mai departe decît focarul principal. Invers, razele dintr-un punct luminos situat în *f'*, vor fi aduse într-un focar *f.* Astfel de puncte ca *f* şi *f'* sînt numite *focare conjugate.* Toate punctele luminoase, situate între limitele specificate, au focare conjugate corespondente, în care imaginile lor sînt formate de către lentilă. În sfîrşit, dacă un punct luminos este aşezat, faţă de lentilă, la o distanţă mai mică decît distanţa focală principală (ca în *f* din fig. 245, *III*) conul de raze puternic

* În toate diagramele de acest fel, curbura şi grosimea lentilei sînt exagerate foarte mult. Aserţiunile cu privire la direcţia razelor sînt adevărate în mod strict numai pentru o lentilă ideal de subţire şi numai pentru o arie mică din jurul axei principale.

divergente, deşi refractat, este tot divergent după ce părăseşte lentila şi, în consecinţă, nu este concentrat într-un focar şi nu formează nici o imagine reală a punctului.

Orice lentilă conţine un *centru optic* sau punct nodal, pe axa principală; în fig. 246, *DE* reprezintă axa principală, iar *o* este centrul optic. Toate celelalte linii drepte care trec prin centrul optic, adică razele care

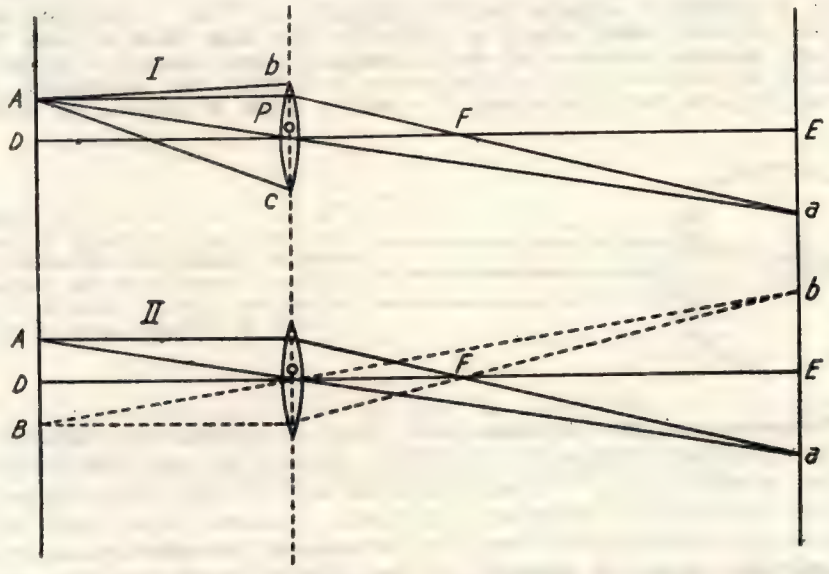


Fig. 246. — Formarea imaginii de către lentila convexă. I — relaţia dintre un punct (*A*) şi imaginea lui (*a*). *Ab* şi *Ac* sînt razele limită ale unui con de lumină reflectat de *A*; *Ap* este o rază paralelă cu axa optică sau principală (*DE*) a lentilei; *F* — focarul principal; *o* — centrul optic. *II* — relaţia dintre un obiect luminos şi punctele imaginii sale. *A, B* — puncte luminoase; *a, b* — imaginile punctelor *A, B*.

coincid cu axa principală, sau oricare altă axă secundară, nu se frîng atunci cînd trec prin lentilă. Pe lîngă aceasta, focarul conjugat al oricărui punct luminos care nu este situat pe axa principală, se va afla într-un punct al axei secundare care porneşte din acest punct şi trece prin centrul optic.

Poziţia exactă a imaginii unui astfel de punct poate fi determinată prin construcţia ilustrată în fig. 246, *I*. *A* reprezintă un punct luminos care aruncă un con de raze asupra lentilei; razele limită ale acestui con sînt reprezentate de către *Ab* şi *Ac*. Raza *Ap* este paralelă cu axa principală şi, în consecinţă, va trece prin focarul principal *F*. Dacă se cunoaşte distanţa focală, linia *Ap* poate fi extinsă, aşa cum s-a indicat, pentru a trece prin *F* după ce părăseşte lentila. Punctul în care prelungirea acestei linii taie axa secundară *Ao* marchează focarul conjugat al lui *A* şi dă poziţia *a*, în care toate razele sînt concentrate pentru a forma imaginea.

Pentru a calcula poziţia imaginii oricărui obiect situat în faţa lentilei, aceeaşi metodă poate fi utilizată, desenînd o construcţie pentru a determina imaginile a două sau mai multe puncte limită, aşa cum se arată în fig. 246, *II*. Dacă *AB* este o săgeată situată în faţa unei lentile, imaginea lui *A* se formează în punctul *a* de pe axa secundară *Ao*, iar imaginea lui *B* se formează în punctul

b de pe axa secundară *Bo*. Imaginile tuturor punctelor intermediare vor fi situate desigur între *a* şi *b*, astfel încît imaginea totală este aceea a unei săgeţi răsturnate. Această imagine poate fi prinsă pe un ecran la distanţa indicată de către o construcţie grafică executată la scară.

Focarul principal al unei lentile convexe plasate în aer poate fi determinat pe cale experimentală sau poate fi calculat din formula:

$$\frac{1}{F} = \frac{1}{f_1} + \frac{1}{f_2}$$

în care F reprezintă distanţa focală principală, iar f_1 şi f_2 distanţele focale conjugate ale unui obiect situat la o distanţă mai mare decît distanţa focală principală. Aceasta înseamnă că, dacă distanţa f_1 dintre obiect şi lentilă este cunoscută, iar distanţa f_2 dintre imaginea lui f_1 şi lentilă este determinată experimental, distanţa focală principală F a lentilei poate fi dedusă din formulă.

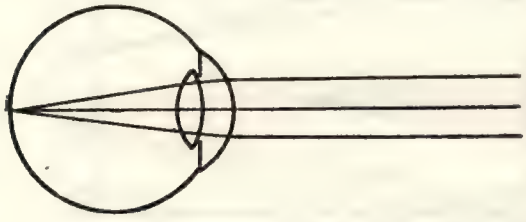


Fig. 247. — Suprafeţele oculare principale care refractă razele luminoase. Razele sînt refractate cînd întîlnesc suprafeţele de separaţie aer-cornee, umoare apoasă — cristalin şi cristalin-corp vitros.

Formarea imaginii de către ochi. Deşi suprafeţele de refracţie ale ochiului acţionează în esenţă ca o lentilă convexă, ele sînt mai complexe. Aşa cum se arată în fig. 247, ochiul conţine trei suprafeţe de refracţie. Lumina este refractată la suprafaţa anterioară a corneei, unde razele de lumină trec din aer în mediul mai dens al corneei; la suprafaţa anterioară a cristalinului, unde ele pătrund din nou într-un mediu mai dens, şi la suprafaţa posterioară a cristalinului unde ele intră în mediul mai puţin dens al corpului vitros. Efectele relative de refracţie pe aceste suprafeţe diferite depind de curburile şi indicii de refracţie * ai diferitelor medii ale ochiului şi în consecinţă ele sînt diferite (6, 8).

$$\text{Indicele de refracţie} = \frac{\text{viteza în aer}}{\text{viteza în x}} = \frac{\sin i}{\sin r}$$

Următorul tabel ilustrează datele cu privire la indicele de refracţie:

aer	= 1,000
apă	= 1,333
umoare apoasă şi corpul vitros	= 1,336
cristalinul (indicele unei lentile subţiri echivalente)	= 1,413

Din cauza că diferenţa dintre indicele de refracţie a aerului şi acela al corneei este mai mare decît diferenţa dintre indicii pentru cristalin şi mediile sale înconjurătoare, lumina este refractată mai puternic, atunci cînd intră în ochi decît atunci cînd trece prin cristalin.

Într-un sistem de lentile cum este ochiul, compus din medii cu diferiţi indici de refracţie, separate prin suprafeţe cu diferite curburi, este

* Indicele de refracţie este raportul dintre viteza luminii în aer (sau mai exact, în vid) şi viteza luminii în substanţa respectivă; acest indice este în mod obişnuit măsurat de raportul dintre sinusul unghiului de incidenţă şi sinusul unghiului de refracţie.

posibil, dar dificil să se traseze cu precizie întregul parcurs al luminii. Totuşi, mersul razelor luminoase prin ochi poate fi urmărit cu suficientă precizie cu ajutorul unei simplificări, *ochiul redus* [4]. Se presupune că toată refracţia se produce pe o singură suprafaţă de separaţie a aerului şi a conţinutului ochiului, considerat în cazul de faţă a fi omogen, şi avînd acelaşi indice de refracţie ca şi apa: 1,333. Suprafaţa de separaţie (*c* din fig. 248), corespunzînd suprafeţei corneei, are o rază de 5 mm, iar centrul ei de curbură este centrul optic sau punctul nodal *(n)* al sistemului. Retina se află cu 15 mm în spatele punctului nodal şi la 20 mm distanţă de cornee; aceasta este de asemenea distanţa focală principală a sistemului, astfel că

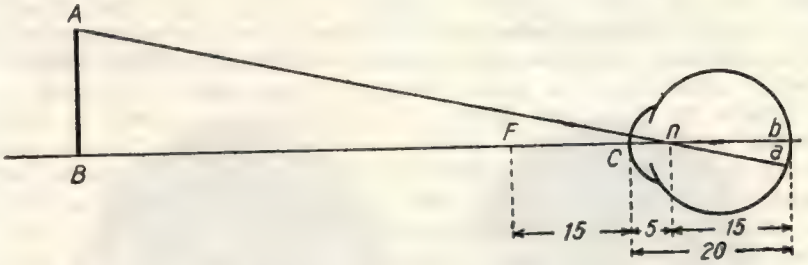


Fig. 248. — Diagrama „ochiului redus" cu dimensiunile şi construcţia necesară pentru localizarea şi determinarea dimensiunii imaginii retiniene. AB — obiect; *ab*, — imagine; *n* — punctul nodal; *F* — focarul principal (anterior); *c* — suprafaţa corneii.

obiectele mai depărtate sînt concentrate pe retina ochiului redus, în repaus. Focarul principal anterior, adică punctul în care razele paralele din ochi ar converge atunci cînd ar ieşi, se află la 15 mm în faţa corneei. Distanţele focale anterioare şi posterioare sînt diferite, deoarece lumina se deplasează în aer în afara ochiului şi într-un mediu mai dens în interiorul ochiului. Dacă distanţa focală interioară (20 mm) este împărţită cu indicele de refracţie al ochiului redus (1,333), rezultatul va fi egal cu distanţa focală anterioară, 20/1,333=15,0.

Aşa cum s-a menţionat anterior, suprafeţele şi distanţele la un ochi ideal relaxat sînt într-o astfel de relaţie, încît punctul focal posterior coincide cu retina, iar imaginile obiectelor depărtate sînt proiectate pe aceasta. Formarea imaginii pe retină poate fi deci arătată printr-o construcţie grafică asemănătoare cu cea prezentată în fig. 248. Se trasează axe secundare din punctele limită ale obiectului: *A* şi *B*; aceste axe trec prin punctul nodal. În punctele în care ele întîlnesc retina, se formează imaginea obiectului respectiv. Toate razele de lumină din *A*, care pătrund în ochi, vor fi proiectate în *a* şi toate cele venind din *B*, sînt proiectate în *b*. Imaginea de pe retină va fi, în consecinţă, inversată şi mai mică decît obiectul. Unghiul format în punctul nodal de către liniile *An* şi *Bn* (unghiul *AnB* sau *anb*) este cunoscut sub numele de *unghi vizual*. Acesta variază invers proporţional cu distanţa de la obiect pînă la ochi.

Imaginea retiniană şi percepţia spaţială. Poziţia aparentă a obiectelor are legătură cu poziţia imaginilor lor de pe retină, produse de către aceste procese fizice. Excitarea punctului retinian *a* din fig. 248 indică un obiect aflat în *A*, punctul din lumea exterioară, din care lumina, în mod normal,

ar veni pentru a se concentra în *a*. Dacă punctul *a* este excitat în alt mod, ca de exemplu prin presiunea degetului asupra globului ocular — în care caz se produce o fosfenă — senzaţia este proiectată, adică pare a veni din direcţia lui *A*. Această relaţie apare la orbul congenital la fel ca şi la persoanele care şi-au „utilizat" retina timp de mulţi ani [16].

Este clar că relaţia dintre direcţia în care un obiect este „văzut" şi partea de retină excitată este înnăscută ; ea este prezentă de îndată ce comportamentul copilului indică recunoaşterea direcţiilor : sus şi jos, dreapta şi stînga. Salamandrele, la care un ochi a fost rotit cu un unghi de 180° în timpul unei stări larvare precoce încearcă să muşte în jos hrana care le este ţinută deasupra capului şi niciodată nu învaţă să-şi corecteze această confuzie. La om, cînd o poziţie anormală a unui ochi face ca excitarea retinei sale să aibă drept rezultat că indicaţiile asupra poziţiei unui obiect diferă de indicaţiile date de alte surse de informaţie, inclusiv celălalt ochi, impulsurile aferente de la ochiul divergent sînt, după o perioadă de confuzie, excluse din conştiinţă. Acest ochi, care prezintă o astfel de deficienţă, este numit *ambliop* şi pentru anumite scopuri, este orb. Totuşi, cînd imaginile din ambii ochi au fost inversate cu ajutorul unor lentile, subiecţii din această experienţă, după o mică perioadă de confuzie, au îndeplinit sarcini într-un mod care indică o orientare adecvată în spaţiu. Cînd lentilele care produceau inversarea imaginilor au fost apoi scoase, a urmat o a doua perioadă de dezorientare. Se pare că există la om o anumită plasticitate a funcţiunii creierului, care este puţin înţeleasă, dar care are o importanţă clinică în ambliopie.

Mărimea imaginii de pe retină. Mărimea imaginii de pe retină poate fi calculată cu uşurinţă din dimensiunea obiectului real şi distanţa dintre obiect şi ochi. După cum se poate vedea în fig. 248, triunghiurile *AnB* şi *anb* sînt asemenea ; în consecinţă avem următoarea egalitate de raporturi:

$$\frac{AB}{ab} = \frac{An}{an}$$

sau

$$\frac{\text{mărimea obiectului}}{\text{mărimea imaginii}} = \frac{\text{distanţa dintre obiect şi punctul nodal}}{\text{distanţa dintre imagine şi punctul nodal}}$$

Să presupunem că dorim să aflăm mărimea imaginii retiniene a unui pom înalt de 40 m situat la o distanţă de 2 km. Reducînd toate valorile la metri şi înlocuind în ecuaţia de mai sus, vom obţine :

$$\frac{40}{\text{imagine}} = \frac{2000}{0{,}015}$$

$$\text{imagine} = \frac{0{,}6}{2000} = 0{,}0003 \text{ m sau } 0{,}3 \text{ mm.}$$

Imaginea pomului este astfel aproximativ egală cu mărimea foveei.

Acomodaţia

Acomodaţia ochiului pentru obiecte situate la diferite distanţe. În starea emetropică sau starea ideală de refracţie, razele paralele emanate de obiecte îndepărtate sînt concentrate într-un focar pe retină, atunci cînd ochiul se află în repaus. Cu alte cuvinte, structurile sînt de obicei astfel

corelate încît retina se află foarte aproape de cel de-al doilea focar principal al suprafeţelor de refracţie combinate ale ochiului relaxat. Cînd obiectele sînt aduse mai aproape de ochi, razele care pleacă din ele devin din ce în ce mai divergente. Dacă ochiul ar trebui să rămînă neschimbat, razele ar lovi retina înainte de a ajunge la un focar; în consecinţă, fiecare punct luminos al obiectului, în loc să formeze un punct pe retină, ar forma un cerc cunoscut sub numele de *cerc de difuziune*. Astfel, imaginea de pe retină ar fi, în totalitatea ei, estompată. Pînă la un anumit punct ochiul *se acomodează* pentru a concentra el însuşi în focar razele de la obiecte mai apropiate, astfel ca să nu se producă o voalare a imaginii.

Faptul că o modificare a curburii cristalinului este factorul esenţial al acomodaţiei pentru obiecte apropiate, este demonstrat printr-o experienţă simplă şi concludentă care utilizează imaginile Purkinje. Ochiul care urmează să fie

Fig. 249. — Efectul acomodaţiei asupra imaginilor Purkinje. A — ochiul în repaus ; *B* — ochiul acomodat pentru obiecte apropiate ; *a* — imaginea reflectată de suprafaţa de separaţie aer-cornee ; *b* — imaginea reflectată de suprafaţa de separaţie umoare apoasă-cristalin ; *c* — imagine reflectată de suprafaţa de separaţie cristalin-corp vitros.

observat este relaxat, adică priveşte la distanţă. O lumînare aprinsă este ţinută într-o parte, iar observatorul ia, în cealaltă parte, o poziţie din care poate vedea flacăra lumînării reflectată de ochiul observat. Cu puţină practică şi în condiţii de iluminare adecvate, observatorul poate vedea trei imagini ale flăcării reflectate de ochi, la fel ca o oglindă. O imagine, cea mai luminoasă, este reflectată de către suprafaţa convexă a corneii (imaginea *a*, fig. 249 *A*). O a doua imagine, mai mare şi mult mai întunecată este reflectată de suprafaţa convexă a cristalinului (imaginea *b*); această imagine este mai mare şi mai slabă, deoarece suprafaţa de reflexie este mai puţin curbată. Cea de a treia imagine (*c*) este inversată, fiind mai mică şi mai luminoasă decît a doua.

Această imagine este reflectată de suprafaţa posterioară a cristalinului, care în acest caz acţionează ca o oglindă concavă. Dacă ochiul care se află sub observaţie priveşte spre un obiect mai apropiat (fig. 249 *B*), prima imagine (*a*) nu se schimbă de loc, cea de a treia imagine (*c*) rămîne în mod practic aceeaşi, dar imaginea mijlocie (*b*) se micşorează şi se apropie mai mult de prima. Acest rezultat poate să însemne numai un singur lucru şi anume că în actul de acomodaţie, suprafaţa anterioară a cristalinului devine mai convexă. În acest mod, forţa lui de refracţie se măreşte, iar razele cu o divergenţă mai mare, emise de obiectul apropiat, converg pe retină. Helmholtz a demonstrat că şi curbura suprafeţei posterioare a cristalinului creşte uşor, dar această modificare este atît de uşoară încît forţa de refracţie mărită este raportată în special schimbării survenite în suprafaţa anterioară. Mijloacele prin care este

realizată această schimbare au fost explicate pentru prima dată în mod satisfăcător de către Helmholtz.

Structurile implicate (fig. 250), precum şi acţiunea lor, aşa cum a fost imaginată de Helmholtz, vor fi descrise pe scurt. Minusculul *muşchi ciliar* se află într-o porţiune anterioară îngroşată a stratului vascular, numită *corpul ciliar,* care este plasat ca un guler între marginea anterioară a retinei funcţionale şi rădăcina irisului care înconjură cristalinul. Unele din fibrele netede care formează muşchiul ciliar au un curs radial, avînd originea în sclerotică lîngă marginea corneii şi inserîndu-se în coroidă * lîngă

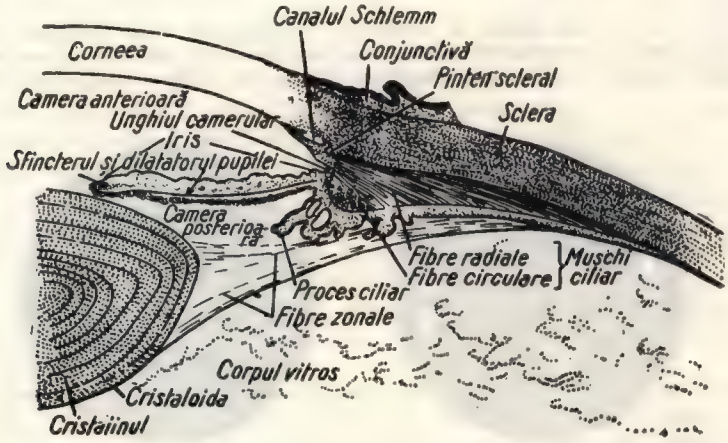


Fig. 250. — Detaliu din segmentul anterior al ochiului uman. Procesul ciliar a fost deformat datorită secţiunii. Pintenul scleral este un strat îngust de ţesut scleral; din partea de jos a acestuia îşi au originea fibrele radiale sau meridionale ale muşchiului ciliar. (După Maximov şi Bloom, *A textbook of histology).*

marginea posterioară a corpului ciliar. Alte fibre, situate mai central faţă de acestea, au un curs circular întocmai ca acela al fibrelor unui sfincter.

Cristalinul este susţinut de către *zonulă,* care constă din membrane transparente delicate şi din fibre care unesc corpul ciliar şi capsula elastică care acoperă cristalinul. *Cînd muşchiul ciliar este relaxat, zonula se află sub tensiune* şi exercită o tracţiune asupra ecuatorului cristalinului, astfel că acesta se turteşte. Cînd muşchiul ciliar se contractă, el trage corpul ciliar către cristalin, relaxînd zonula. Tensiunea care ţinea cristalinul în poziţie plată fiind redusă sau înlăturată, elasticitatea capsulei, întocmai ca un balon de cauciuc, tinde să muleze cristalinul plastic într-o formă mai convexă.

Deşi au fost propuse alte teorii atît înainte, cît şi după enunţarea teoriei lui Helmholtz, acest punct de vedere cu privire la mecanismul acomodaţiei, cu schimbări minore rezultînd din lucrări recente [8] este încă cel mai adecvat.

---

* În textul original este folosit termenul „chorioid", considerat de autori mai corect din punct de vedere etimologic. În literatura de specialitate românească se foloseşte termenul „coroidă" *(N. trad.).*

Şi alte mamifere realizează acomodaţia în acelaşi mod ca omul; nu toate însă. La majoritatea peştilor cu oase, de exemplu, mecanismul este complet diferit. Cristalinul se mişcă înapoi şi spre retină, ajustînd ochiul pentru obiecte mai îndepărtate [2, 22].

Punctum proximum şi punctum remotum al vederii distincte. Cînd un obiect este apropiat din ce în ce mai mult de ochi, se ajunge la un punct în care chiar şi cea mai puternică contracţie a muşchiului ciliar nu va putea avea ca rezultat o imagine clară a obiectului. Razele provenind de la acest obiect diverg atît de mult, încît suprafeţele de refracţie nu le pot aduce într-un focar pe retină. Din această cauză, fiecare punct luminos formează un cerc de difuziune pe retină, iar imaginea totală nu este distinctă. Punctul cel mai apropiat de ochi în care un obiect poate fi văzut clar cu acomodaţie completă, este numit *punctum proximum*. Distanţa dintre *punctum proximum* şi ochi creşte o dată cu vîrsta, încet în prima perioadă a vieţii, extrem de repede între 40 şi 45 de ani şi foarte încet după

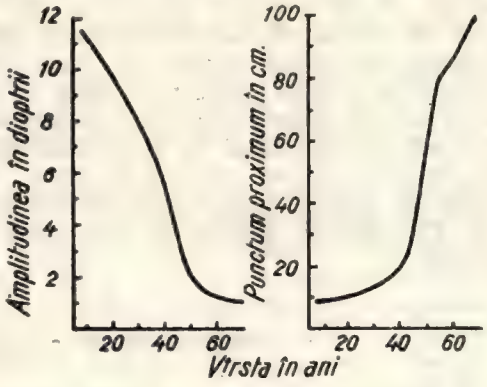


Fig. 251. — Descreşterea acomodaţiei şi creşterea distanţei pînă la punctum proximum *al vederii, o dată cu creşterea vîrstei.* [Grafice bazate pe date culese de către Duane (6) de la un număr de peste 4 000 de persoane].

50 de ani. Ritmul acestui declin este arătat în fig. 251. Retragerea a *punctum proximum* este atribuită de obicei unei pierderi progresive a plasticităţii cristalinului, astfel că, deşi contracţia muşchiului ciliar reduce tensiunea zonulei, cristalinul este din ce în ce mai puţin capabil de a fi mulat într-o formă mai convexă. Această pierdere progresivă începe în viaţă îndată ce *punctum proximum* poate fi măsurat în mod satisfăcător; acest proces este unul din multele care demonstrează că îmbătrînirea începe în mod practic de la naştere. Acest declin al puterii de acomodaţie este foarte puţin remarcat, pînă cînd începe să împiedice cititul, de obicei între 40 şi 50 de ani, cînd această stare este numită *prezbiopie*.

La ochiul normal, razele paralele venind de la infinit sînt făcute să convergă pe retină. Dacă sînt suficient de mari, obiectele care se află la distanţe mai mari decît 6 m sînt văzute clar fără acomodaţie — adică cu ochiul în stare de repaus. Deci, din punct de vedere practic, o distanţă de 6 m este *punctum remotum* al ochiului normal.

Puterea de refracţie şi amplitudinea acomodaţiei. Puterea de refracţie a cristalinului este de obicei exprimată cu ajutorul distanţei sale focale principale. O lentilă cu o distanţă focală de 1 m este luată ca unitate şi indicată ca avînd o putere de refracţie de 1 dioptrie (1 D). Comparată cu această unitate, forţa de refracţie a lentilelor este exprimată utilizînd in-

versele distanţelor focale principale, măsurate în metri; astfel o lentilă cu o distanţă focală principală de 1/10 m este o lentilă cu 10 dioptrii (10 D), iar o lentilă cu distanţa focală de 5 m are 1/5 dioptrii (0,2 D)

Ochiul redus, în starea de repaus, are o putere de refracţie de 66 2/3 D. Această valoare este inversă distanţei focale în aer, măsurată în metri (1/0,015=66 2/3 D) sau inversă distanţei focale din mediul ochiului înmulţită cu indicele de refracţie al acelui mediu (1,333/0,020=66 2/3 D). Această putere este oarecum mai mare decît aceea — aproximativ 58 D — obţinută din măsurări efectuate asupra ochiului. Corneea contribuie la această putere aproximativ de două ori mai mult decît cristalinul. Astfel, pierderea cristalinului — ca de exemplu, în operaţiile de cataractă — nu provoacă micşorarea puterii de refracţie într-o măsură atît de mare ca abolirea acţiunii corneei, care are loc, de exemplu, atunci cînd ochiul este deschis sub apă.

În procesul de acomodaţie, o curbură mai mare a cristalinului măreşte puterea totală de refracţie a ochiului. Astfel, cînd un emetrop în vîrstă de 20 ani cu un *punctum proximum* de 1/10 m îşi acomodează ochiul, acest ochi nu numai că face să conveargă razele paralele (66 2/3 D) ci, în plus, înlătură divergenţa luminii din *punctum proximum* (10 D). Aceasta se întîmplă, ca şi cum ochiul ar fi lăsat în repaus şi o lentilă de sticlă de 10 D ar fi aşezată înaintea corneei. Amplitudinea acomodaţiei poate fi astfel exprimată prin numărul de dioptrii adăugate la puterea de refracţie a ochiului datorită acţiunii muşchiului ciliar. Fig. 251 arată amplitudinile acomodaţiei la diferite vîrste corespunzînd cu punctele proxime reprezentate în fig. 251. Ambele grafice au fost construite pe baza unor date strînse de Duane [5, 6].

Defectele şi anomaliile optice

Defectele optice ale ochiului emetrop. Ca şi în alte sisteme optice, aberaţii sferice, cromatice şi de altă natură sînt prezente şi la ochi, dar afectează rareori, în mod apreciabil, văzul. Există mai multe motive pentru care aceste aberaţii deformează uneori imaginea de pe retină. În primul rînd, forma şi structura corneii şi cristalinului, precum şi situarea irisului lîngă punctul nodal, reduc aberaţiile. În plus, mai mulţi factori fiziologici favorizează vederea clară. Deformările cele mai grave au loc pe retina periferică, unde acuitatea vizuală este scăzută şi nu pot fi apreciate imagini mai distincte; această funcţiune importantă de „mic telescop" a acestei părţi din retină nu este împiedicată prin aceasta. Un alt factor este sensibilitatea scăzută a retinei faţă de lungimile de undă de la extremităţile spectrului — nuanţele extreme de roşu şi albastru — unde aberaţia cromatică este cea mai accentuată. Astfel, deoarece lumina difuză şi benzile de difracţie au o intensitate scăzută, ele tind să cadă dedesubtul pragului retinal. Pentru aceste motive, imaginea care poate fi numită „fiziologică" este de obicei mai bună decît imaginea fizică.

Ametropia. Aşa cum s-a arătat mai sus, emetropia este acea stare de refracţie a ochiului în care, fără acomodaţie, razele paralele sînt concentrate pe stratul sensibil al retinei sau în care *punctum remotum* este infinit de îndepărtat; o persoană cu astfel de ochi este adesea numită un „emetrop". Orice deviere de la condiţia de emetropie este numită *ametropie.* În

mod evident, emetropia nu necesită putere de refracţie totală deosebită sau o dimensiune anumită a ochiului, atîta timp cît există o proporţie adecvată între lungimea axei şi puterea de refracţie a corneii şi a cristalinului.

Abia recent, cercetătorii au avut la dispoziţie măsurători precise de la un număr suficient de mare de ochi ai unor persoane vii, care să permită analizarea relaţiilor reciproce dintre diferitele elemente optice [10, 17]. Ca şi în cazul celorlalte măsurători efectuate asupra omului, toate valorile diferă de la persoană la persoană, iar distribuţia pentru aproape toate elementele urmează o curbă de frecvenţă normală. Devierile de la emetropie, măsurate prin lentila necesară pentru a face ca razele paralele să conveargă în ochiul în stare de repaus, dau o distribuţie mai ascuţită decît cea normală şi cu o dispersie cu mult mai redusă decît ar rezulta din asocierea întîmplătoare a elementelor de refracţie. Corelaţiile dintre lungimea axei, puterea de refracţie a corneii şi cristalinului, şi celelalte elemente optice tind să reducă ametropia. În consecinţă, emetropia este surprinzător de comună. Astfel, dacă emetropia este interpretată ca incluzînd valori de la —0,5 D la +0,5 D, aproximativ 25% din tinerii adulţi sînt emetropi; dacă domeniul este extins pentru a cuprinde valori între —1 şi +1 D, aproximativ 65% cad în această categorie [14, 17].

Pe vremuri, variaţiile biologice care constituie ametropia excludeau pe cei în cauză de la ocupaţiile care necesitau o vedere bună. Dar acum, cele mai multe defecte vizuale pot fi remediate cu ajutorul ochelarilor şi sînt cu greu remarcate.

Ametropia poate fi produsă de o valoare neobişnuit de mare sau de mică a unui element optic oarecare, sau din unele combinaţii ale acestor elemente care nu au drept rezultat corelaţiile compensatoare menţionate mai sus. Analiza datelor lui Stenström [17] dă: 1) valorile neobişnuite ale lungimii axei reprezintă cea mai obişnuită cauză a ametropei; 2) cu aproximativ 50% mai puţin comună este variaţia refracţiei corneei şi 3) mai puţin importantă este separarea corneii şi cristalinului sau a altor elemente optice. Ametropia se împarte în mod necesar în două tipuri. La unul din ele, razele paralele ajung într-un focar înainte de a atinge retina; la celălalt, razele ating retina înainte de a se ajunge într-un focar. La primul, lungimea axei este relativ prea mare pentru forţa de refracţie — aceasta este numită *miopie* [9]. La al doilea, lungimea axei este relativ prea mică — şi aceasta se numeşte *hipermetropie.* Distribuţia frecvenţei stării de refracţie la adulţi arată, aşa cum s-a afirmat mai sus, o mare frecvenţă a cazurilor de emetropie (cazul mediu este o hipermetropie de aproximativ 0,5 D) cu cîteva cazuri extreme de miopie şi hipermetropie, astfel că forma curbei este ascuţită în mod distinct [3, 11, 14, 19, 20].

Miopia. În timpul creşterii (de la aproximativ 6—20 de ani, dar în special la pubertate), la un număr — proporţional mic — de persoane, creşterea în lungime este relativ mai rapidă decît descreşterea puterii de refracţie. Rezultatul este că aceştia devin miopi. În miopie, cînd nu intervine acomodaţia, razele paralele de lumină converg într-un focar situat în corpul vitros şi diverg din nou, formînd cercuri de difuziune pe retină. La orice grad de miopie există un anumit punct — mai apropiat de ochi decît acela care dă raze paralele — din care lumina emisă este suficient de divergentă pentru a se concentra într-un focar pe retina ochiului neacomodat; acesta este *punctum remotum* în miopie. Distanţa pînă la acesta poate fi numai de cîţiva centimetri, iar toate obiectele mai îndepărtate vor apărea, într-o

oarecare măsură, estompate — cu cît sînt mai estompate, cu atît distanţa dintre ele şi ochi este mai mare. Această situaţie este reprezentată prin diagrama *M* din fig. 252. Remediul este evident : utilizarea de lentile concave pentru vederea la distanţă. Prin acest mijloc, razele pot fi făcute suficient de divergente pentru ca focarul să fie deplasat cu exactitate pe retină. Deoarece ochiul miop în stare de repaus poate concentra pe retină raze cu un oarecare grad de divergenţă, el poate în cazul folosirii acomodaţiei complete, concentra pe retină razele de la obiecte foarte apropiate ; aceasta în-

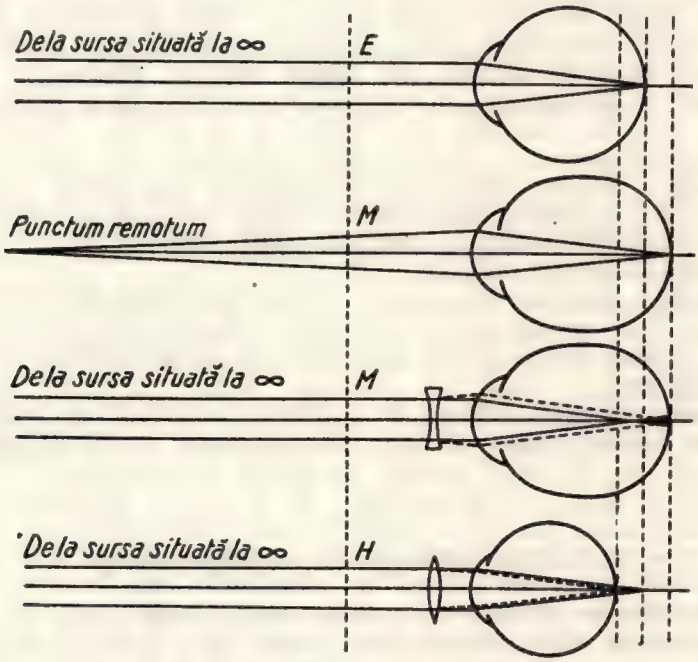


Fig. 252. — Diagrama emetropiei (E) (ochiul redus la scară), miopiei (M) şi hipermetropiei (H). Liniile punctate din cele două diagrame de jos arată efectul lentilelor corectoare adecvate.

seamnă că punctul său remotum este mai apropiat decît acela al ochiului emetrop cu o egală amplitudine a acomodaţiei. Această situaţie a dus la întrebuinţarea termenului de „vedere scurtă".

Hipermetropia. Această stare este reprezentată în diagrama *H* a fig. 252. La ochiul în stare de repaus, razele ajung la retină înainte de a fi fost concentrate într-un focar, iar fiecare sursă punctiformă de lumină este reprezentată printr-un cerc de difuziune. O lentilă convergentă, avînd o putere adecvată, va aduce în mod evident razele de lumină în ochi cu acel plus de convergenţă necesar concentrării lor pe straturile sensibile ale retinei. Ochiul hipermetrop necorectat poate vedea cu claritate obiectele îndepărtate numai prin folosirea acomodaţiei. Vederea clară este realizată cu preţul obosirii ochiului, datorită acomodaţiei excesive constante fără o convergenţă corespunzătoare a celor doi ochi. Mai mult, deoarece acomodaţia este utilizată pentru ca ochiul să vadă chiar obiectele îndepărtate, ea este

disponibilă în măsură mai mică pentru a privi obiecte apropiate. În consecinţă, *punctum proximum* este mai îndepărtat decît la un emetrop cu o amplitudine de acomodaţie egală. Efortul suplimentar solicitat de efecturarea unei munci în apropierea ochilor limitează capacitatea cititului eficient sau a altei activităţi executate în condiţii optice similare, şi duce la dureri de cap sau la alte mărturii ale stării de oboseală a ochiului.

Termenul „vedere la distanţă", întrebuinţat pentru hipermetropie, produce confuzie. Cuvîntul „la distanţă" se referă numai la distanţa excesivă pînă la *punctum proximum*. Hipermetropul nu vede obiectele îndepărtate mai bine decît emetropul. În realitate, cînd o persoană afectată de hipermetropie vede obiectele situate la distanţă, acest lucru se realizează cu preţul oboselii ochiului.

Prezbiopia. O descreştere a amplitudinii acomodaţiei este numită prezbiopie şi, după cum s-a arătat mai înainte, este o consecinţă a îmbătrînirii. *Punctum proximum* al vederii distincte se retrage din ce în ce mai mult din faţa ochiului, pînă cînd activitatea în decursul căreia trebuie privite obiecte situate în imediata apropiere a ochilor devine dificilă sau imposibilă. Deoarece punctul său proxim este iniţial mai îndepărtat de ochi, hipermetropul necorectat va întîmpina dificultăţi cu activitatea desfăşurată în imediata apropiere a ochilor mai devreme decît un emetrop, iar miopul va avea dificultăţi la citire abia foarte tîrziu în viaţă sau poate niciodată. Un miop cu un *punctum proximum* de 20 sau 30 de centimetri poate vedea obiecte apropiate chiar dacă nu poate folosi acomodaţia ; acei oameni care pot citi tipărituri cu caractere subţiri la vîrsta de 80 sau 90 de ani, sînt în toate cazurile miopi. Toţi ochii corectaţi în mod adecvat vor deveni prezbiopi în aproximativ acelaşi timp, la o vîrstă în jurul a 45 de ani ; după această vîrstă, o lentilă convexă adiţională va fi necesară pentru o lectură comodă.

Astigmatismul. La un ochi ideal, suprafeţele de refracţie ale corneei şi cristalinului sînt considerate ca fiind suprafeţe sferice cu curburi egale de-a lungul tuturor meridianelor. La mulţi ochi totuşi, suprafaţa corneei nu este sferică. Într-un astfel de caz, există un meridian de curbură minimă şi un meridian de curbură maximă, situat în unghi drept faţă de primul. Razele de la un punct luminos, care sînt refractate atunci cînd trec printr-o astfel de suprafaţă, nu vor forma o imagine punctiformă ; razele care cad de-a lungul meridianului de curbură maximă vor tinde să ajungă într-un focar înainte ca razele care cad pe meridianul cu cea mai mică curbură să facă acelaşi lucru, şi pot fi chiar divergente cînd acestea din urmă ajung în focar.

Efectul este ilustrat în fig. 253, care reprezintă refracţia razelor dintr-un punct îndepărtat luminos de către o lentilă a cărei curbură este mai mare de-a lungul meridianului vertical decît de-a lungul celui orizontal. Razele care au întîlnit lentila de-a lungul meridianului vertical sînt concentrate într-un focar *(G)*, în timp ce acelea care au întîlnit-o de-a lungul meridianului orizontal nu au atins încă punctul de convergenţă. Un ecran aşezat în acest punct va reflecta o imagine avînd forma unei linii orizontale *(a-a')*. Razele, care au pătruns în lentilă de-a lungul meridianului orizontal sînt concentrate într-un focar în *B*, în timp ce acelea intrate de-a lungul meridianului vertical, după ce au trecut prin focar în *G* sînt în acest moment difuzate vertical. Un ecran aşezat în acest punct va face ca imaginea să apară sub forma unei linii verticale *(b-b')*. Imaginea punctului poate fi eliptică sau circulară, aşa cum este reprezentată în diagramă.

Astigmatismul se poate datora unei cornee rigide, sau descentrării corneei sau cristalinului. O astfel de stare, care produce imaginile descrise mai sus, se numeşte *astigmatism regulat*. Astigmatismul regulat poate fi corectat cu ajutorul unei lentile cilindrice sau al unui dispozitiv de lentile

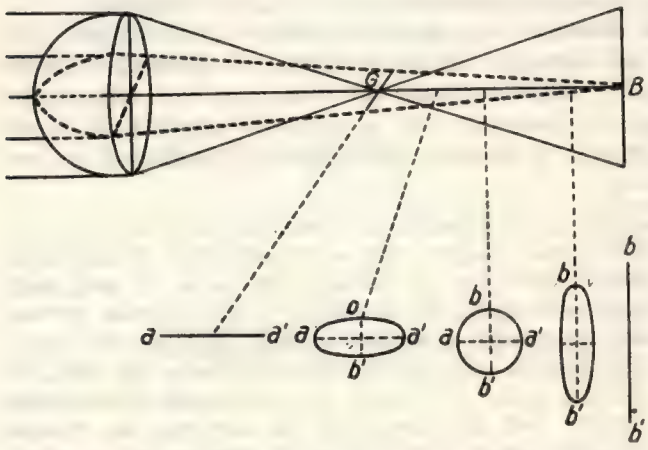


Fig. 253. — Diagramă a conului de lumină care iese dintr-o lentilă astigmatică. Figurile de jos reprezintă secţiunile transversale ale luminii în punctele indicate; de notat că imaginea punctului de lumină îndepărtat nu este niciodată un punct.

sferice şi cilindrice care au puteri şi poziţii adecvate, astfel încît să egalizeze refracţia din meridianul cu curbura cea mai mare şi din meridianul cu curbura cea mai mică. Deoarece la un ochi astigmatic în mod pronunţat, imaginea unui punct este o elipsă sau o linie, imaginea unei linii, care poate fi considerată ca o serie de puncte, va fi o serie de mici linii imagine. Dacă

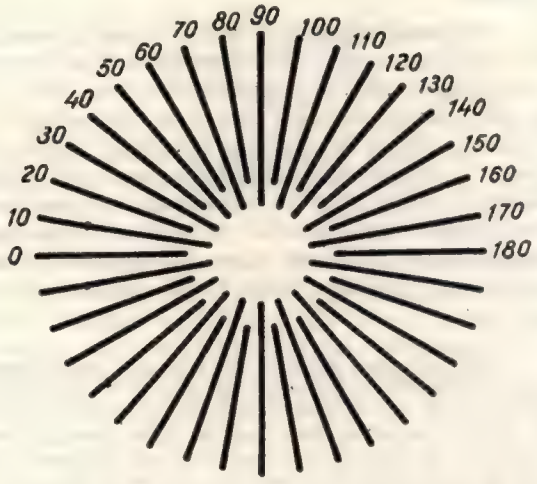


Fig. 254. — Planşa Lancaster-Regan, utilizată pentru testarea astigmatismului.

aceste linii-imagine au aceeaşi direcţie cu întreaga imagine, imaginea va fi întunecată şi clară (cu excepţia unei estompări uşoare la extremităţi); dar dacă liniile imagine sînt transversale, întreaga imagine va apărea largă, cenuşie şi indistinctă. Datorită acestui lucru, se poate utiliza o planşă asemănătoare cu aceea din fig. 254, pentru a detecta astigmatismul şi pentru a

localiza axele cu curbura cea mai mică şi cu curbura cea mai mare. Dacă liniile dau impresia că diferă în ceea ce priveşte claritatea, astigmatismul este prezent, iar cele două axe care fac între ele un unghi drept corespund celor mai negre şi mai cenuşii grupuri de linii.

Înrudit cu astigmatismul este şi defectul constînd din apariţia unei imagini caracteristice — raze în jurul unui punct central — atunci cînd ne-am putea aştepta la o imagine punctiformă. Acest defect este un rezultat al structurii particulare a cristalinului, deoarece el este absent la afakici (indivizi ai căror cristaline au fost înlăturate). Stelele care furnizează surse punctiforme precise de lumină nu dau naştere la imagini punctiforme în ochiul uman, ci mai curînd unor imagini radiare a căror formă exactă variază de la ochi la ochi. Forma „stelară" nu este deci caracteristică corpurilor cereşti, ci pentru ochii noştri.

Efectele optice ale altor factori

Irisul şi pupila. Irisul are importante funcţiuni optice şi senzoriale, iar fiindcă inervaţia sa este expusă la leziuni cu mai multe localizări, mărimea şi reacţiile pupilei au importanţă diagnostică în stări surprinzător de variate. Irisul — porţiunea colorată a ochiului — porneşte din suprafaţa anterioară a corpului ciliar şi este aşezat între cornee şi cristalin, fiind în contact cu ultimul. Văzut prin cornee, irisul este uşor mărit. El este străbătut de un orificiu central: pupila. Stroma iriană conţine, în afară de pigmentul vizibil, o bogată reţea de vase sanguine şi pigment negru pe faţa sa interioară. Datorită pigmentului abundent, irisul este impermeabil la lumină şi formează o excelentă diafragmă. Între straturile menţionate se află muşchii irisului: sfincterul, mai mare şi mai bine dezvoltat, situat lîngă marginea pupilei, şi muşchiul dilatator, mai mic şi mai puţin complet diferenţiat, situat lîngă faţa posterioară, în imediata apropiere a stratului pigmentar.

Irisul îşi exercită acţiunea sa principală la producerea imaginilor clare. Prin constricţie, el exclude marginile cristalinului, unde aberaţia sferică şi cea cromatică sînt cele mai mari. Constricţia măreşte de asemenea adîncimea focarului; adică, cercurile de difuziune, produse de conurile de lumină, emise de puncte cu foarte puţin prea apropiate sau prea îndepărtate pentru a fi concentrate într-un focar, sînt reduse în suprafaţă. Ambele aceste acţiuni au cea mai mare intensitate în timpul lucrului de aproape. Constricţia pupilei se produce în asociaţie cu acomodaţia şi convergenţa, în cazul vederii de aproape. Iluminarea trebuie să fie adecvată într-o astfel de perioadă de timp, deoarece constricţia reduce cantitatea de lumină care cade pe retină, un factor care influenţează în mod puternic acuitatea vizuală (vezi capitolul al 19-lea).

Reflexul fotomotor (reflexul pupilar la lumină). O creştere a intensităţii luminii provoacă constricţia pupilei, iar o descreştere a intensităţii luminii îi permite acesteia să se dilate. O creştere a cantităţii de lumină care pătrunde într-un ochi duce la schimbări în dimensiunea ambelor pupile. Reacţia pupilei iluminate se numeşte reflex fotomotor *direct*, iar reacţia pupilei opuse reflex fotomotor *consensual*. Între limitele considerabile ale intensităţilor de iluminare, întîlnite în mod obişnuit, pupilele unei persoane au o mărime medie aproape constantă sau o mărime obişnuită.

O creştere uşoară a intensităţii luminii produce o uşoară constricţie a pupilei, care apoi se dilată din nou în mod gradat, în timp ce retina se adaptează la noul nivel mai ridicat de iluminare ; dar în scurt timp, pupila îşi reia mărimea sa obişnuită.

Cînd noua intensitate de lumină depăşeşte domeniul normal, schimbarea dimensiunii pupilei persistă. Acest fapt este ilustrat în fig. 255, care prezintă diametrul pupilei la iluminări dintr-un domeniu de intensităţi în

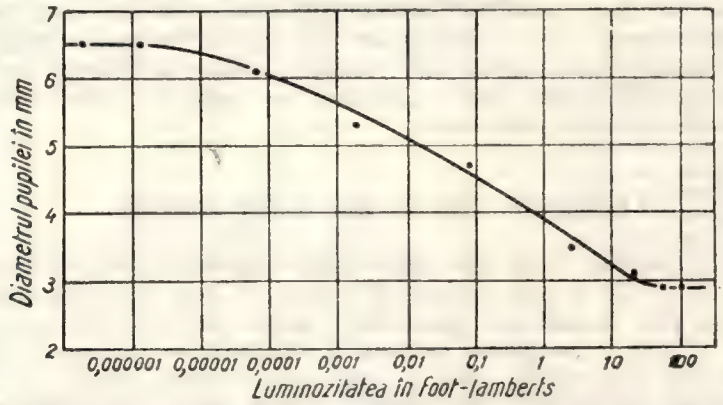


Fig. 255. — Relaţia dintre diametrul pupilei şi iluminare. Date obţinute cu ajutorul fotografierii cu raze infraroşii. (Din Wagman şi Nathanson, *Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.)*, 1942, *49* : 466).

care limita inferioară şi limita superioară stau în raportul 1/100 milioane. Se va vedea că la ambele extremităţi ale acestui uriaş domeniu de iluminare, pupila atinge o mărime constantă reprezentînd limita ei de dilatare sau de constricţie. Aceste diametre sînt de aproximativ 2,9 mm şi 6,5 mm ; există, prin urmare, o mărire de 5 ori a ariei pupilare. În mod evident, o schimbare atît de mică a suprafeţei este cu desăvîrşire neadecvată pentru a compensa variaţiile din enormul domeniu de intensităţi luminoase experimentale sau chiar variaţiile din domeniul mai mic al intensităţilor întîlnite în viaţa de toate zilele. (Această compensare se realizează cu ajutorul adaptării retinei ; vezi capitolul al 19-lea). O mărire de cinci ori a ariei pupilare ajută totuşi ochiul să se adapteze la schimbările moderate bruşte ale iluminării, la care este expus în mod constant. Dacă descreşte cantitatea de lumină, dilataţia pupilei — deşi mult mai puţin eficace decît adaptarea retinei — este mai promptă şi realizează, în 15 sau 20 de secunde, o îmbunătăţire apreciabilă a capacităţii de a vedea la o lumină obscură. Dacă însă cantitatea de lumină creşte, constricţia şi mai rapidă a pupilei în 3 sau 4 secunde apără retina de o lumină prea intensă pentru nivelul existent de sensibilitate.

Presiunea intraoculară. Poziţia suprafeţelor de refracţie, una faţă de alta şi fiecare din ele faţă de retină, trebuie menţinută cu multă exactitate. Faptul că variaţiile minime ale lungimii axiale provoacă în mod obişnuit ametropia nu este deseori înţeles. Cînd refracţia a fost măsurată cu atenţie la 1 000 de şcolari în vîrstă de 12 ani sau mai mult, 47% au prezentat ametropie de 0,50 sau 0,25 D [11]. Modificarea lungimii axiale, necesară produ-

cerii acestor grade de ametropie, este de 0,187 mm sau mai puţin. Este clar că, dacă trebuie să existe o constanţă a refracţiei, chiar la un ochi individual, constanţa mărimii şi formei globului ocular trebuie să fie asigurată.

Distanţa fixă dintre suprafeţele de refracţie şi retină este menţinută, deoarece învelişul scleral neelastic se află sub o presiune intraoculară constantă de 20—25 mm Hg. Această presiune provine dintr-un echilibru între producerea şi ieşirea lichidului intraocular. Volumul corpului vitros este relativ constant, deşi acesta poate absorbi sau pierde apă într-o oarecare măsură. Principalele schimbări au loc în umoarea apoasă.

Mecanismul care menţine presiunea intraoculară este complex şi, deşi a fost mult studiat, nu s-a ajuns la un acord; în această problemă, următorul punct de vedere pare a fi cel mai satisfăcător. Umoarea apoasă constă din aproximativ 1% corpuri solide, aproximativ o optime din conţinutul solid al serului. Toate părţile constitutive ale serului sînt găsite în umoarea apoasă. Proteinele sînt prezente sub forma de urme, dar electroliţii apar în cantităţi aproape egale cu acelea din ser, anionii fiind în mod precis mai abundenţi. După unele studii [15], activitatea osmotică totală depăşeşte activitatea din sînge. Substanţa umorii apoase provine mai ales din sînge — în primul rînd din sîngele corpului ciliar şi într-o oarecare măsură din acela a irisului — parţial prin secreţie şi parţial prin difuziune; umoarea apoasă iese prin scurgere în canalul Schlemm, neselectiv, în proporţie de 5 sau 6 ml/zi [13]. Din canalul Schlemm şi canaliculele conexe, umoarea apoasă ajunge în sistemul venos prin venele umorii apoase şi venele intrasclerale [1, 18]. Se pretinde că hipertonicitatea rezultă din secreţia de electroliţi. Interferenţa cu fluxul spre exterior duce la o creştere a presiunii intraoculare, care poate leza fibrele nervului optic acolo unde ies din globul ocular (glaucom).

Nutriţia cristalinului şi a corneei. Ochiul conţine cea mai mare masă nevasculară a corpului. În cornee, în umoarea apoasă, în cristalin sau corpul vitros nu există vase sanguine după perioada fetală precoce a creşterii rapide; în mod evident, vasele sanguine ar împiedica în mod serios funcţiunea optică a tuturor acestor structuri. Nici unul din aceste ţesuturi nu are o valoare metabolică ridicată, valorile metabolice ale umorii apoase şi corpului vitros fiind neglijabile; dar împiedicarea alimentării cu oxigen a corneii, de exemplu, este urmată prompt de pierderea transparenţei.

Ca şi alte organe de origine epitelială, cristalinul continuă să crească în tot timpul vieţii, şi chiar dacă schimbul metabolic este scăzut, trebuie să menţină un schimb cu sîngele. Acest schimb este efectuat prin lichidul intraocular, care, după cum s-a arătat mai sus, conţine cel puţin o urmă din toate părţile constitutive ale sîngelui.

Transparenţa corneii, atît de necesară funcţiei sale optice şi vătămată în atît de multe stări patologice, a fost obiectul multor studii. Din punct de vedere histologic, stroma corneei nu diferă prea mult de aceea a sclerei opace albe. Stroma corneei diferă totuşi în ceea ce priveşte relaţiile sale osmotice, deoarece este acoperită de membrane semipermeabile care o învelesc foarte strîns; epiteliul pe suprafaţa exterioară şi endoteliul pe suprafaţa interioară. Corneea cu o transparenţă normală este remarcabil de deshidratată. Atunci cînd este excitată şi aşezată în apă, corneea se umflă, căpătînd de trei sau de patru ori grosimea sa normală şi devine opacă. Cînd este pusă în contact cu o soluţie hipertonică, suprafaţa nelezată a corneei pierde apă suficient de rapid pentru a rămîne deshidratată şi transparentă. În condiţii normale, apa corneei provine din marginea vasculară. Ea difuzează încet spre centru şi este pierdută prin am-

bele suprafeţe datorită lacrimilor şi umorii apoase [12]. Această circulaţie lentă de lichid de la periferie, împreună cu difuziunea dinspre umoarea apoasă, alimentează nevoile reduse metabolice ale corneei. În plus, oxigenul ajunge la cornee direct din aerul extern.

Principalele instrumente pentru examinarea ochiului

Printre instrumentele destinate studierii ochiului, trei s-au dovedit a fi în mod remarcabil folositoare. *Oftalmoscopul* face vizibil interiorul ochiului şi are valoare pentru internist sau chirurg, ca şi pentru specialiştii de ochi. *Retinoscopul* sau skiascopul, oferă o metodă obiectivă şi sigură pentru determinarea refracţiei ochiului. *Oftalmometrul* destinat măsurării curburii corneei, a fost o sursă valoroasă de date asupra constantelor optice, dar utilitatea lui în practica modernă este limitată. Deoarece inspectarea ochiului cu ajutorul oftalmoscopului este o parte importantă a examinării fizice generale, acest instrument va fi descris aici pe scurt. Descrieri ale retinoscopului şi oftalmometrului pot fi găsite în manualele de oftalmologie.

Oftalmoscopul. Lumina care intră în ochi este în mare măsură absorbită de către pigmentul negru al retinei şi de coroidă. Cînd părăseşte ochiul, partea care este reflectată, în special de către vasele sanguine, reconstituie aproximativ calea prin care a intrat. Doar ţinerea unei lumini lîngă ochi nu ne dă posibilitatea să vedem în interiorul lui, deoarece pentru ca să poată vedea această lumină care iese, observatorul trebuie să-şi aşeze capul într-un loc în care blochează intrarea luminii. Totuşi, dacă lumina ar putea intra în ochiul examinat ca şi cum ar porni din ochiul observatorului, atunci razele care s-ar întoarce ar putea fi utilizate pentru a oferi un tablou al retinei şi al vaselor ei sanguine, sau *fundul de ochi*, după cum se numeşte.

Principiul oftalmoscopului este bine reprezentat de către forma sa originală, arătată schematic în fig. 256, *I*. *S* reprezintă ochiul observat, iar *E*, ochiul examinatorului. Între aceşti doi ochi se aşază o bucată de sticlă înclinată sub un anumit unghi. Unele raze de la o sursă de lumină, care cad pe această sticlă, sînt reflectate pentru a intra în ochiul *S*; aceste raze ies apoi din ochiul *S* de-a lungul aceluiaşi drum, trec prin sticlă şi intră în ochiul *E*. Placa de sticlă utilizată de Helmholtz a fost curînd înlocuită cu o oglindă, fie una cu un mic orificiu în centru, fie una în care o mică suprafaţă argintată a fost înlăturată pentru a se permite razelor care se întorc din ochiul examinat să ajungă în ochiul examinatorului. Sursa de lumină a fost mai tîrziu aşezată în mînerul instrumentului şi, în prezent, lumina este proiectată în ochiul examinat nu printr-o oglindă, ci printr-o prismă cu o formă specială. Această prismă îndreaptă lumina spre jumătatea inferioară a pupilei, în timp ce razele care se întorc ies prin jumătatea superioară şi ating ochiul examinatorului deasupra vîrfului prismei (fig. 256, *II*).

Indiferent de felul în care lumina atinge fundul ochiului, această suprafaţă devine un obiect luminos şi trimite în afară raze de lumină. Dacă ochiul *S* este emetrop, trei obiecte oarecare de pe retină, *A*, *B* şi *C*, se află la distanţa focală principală, iar razele trimise din fiecare punct sînt îmbinate în fascicule paralele după ieşirea lor din ochi. Aceste raze pătrund în ochiul examinatorului ca şi cum ar veni de la obiecte îndepărtate. Dacă ochiul examinatorului este de asemenea emetrop sau este adus în această stare prin folosirea de lentile corectoare, aceste fascicule de raze vor fi concentrate pe retina sa fără vreun act de acomodare. De fapt, privind prin oftalmoscop, el nu trebuie să se uite la ochiul din faţa sa, ci prin ochi şi la distanţă pentru a-şi relaxa acomodaţia. În acest fel, el va vedea porţiunea iluminată a retinei; imaginile obiectelor văzute vor fi inversate pe propria sa retină şi, în consecinţă, vor apărea drepte. Dacă ochiul observat este miop, retina sa este mai îndepărtată decît focarul principal al suprafeţelor sale de refracţie; în consecinţă, razele care ies din

ochi converg şi nu pot fi concentrate pe retina ochiului examinatorului. Prin inserarea unei lentile concave cu o putere adecvată între ochiul său şi oglindă, examinatorul poate transforma razele, făcîndu-le paralele şi astfel să producă imaginea. Procesul invers se petrece în cazul cînd ochiul observat este hipermetrop. Într-un astfel de ochi, retina este la o distanţă mai mică decît distanţa focală principală a suprafeţelor de refracţie; în consecinţă, lumina iese în

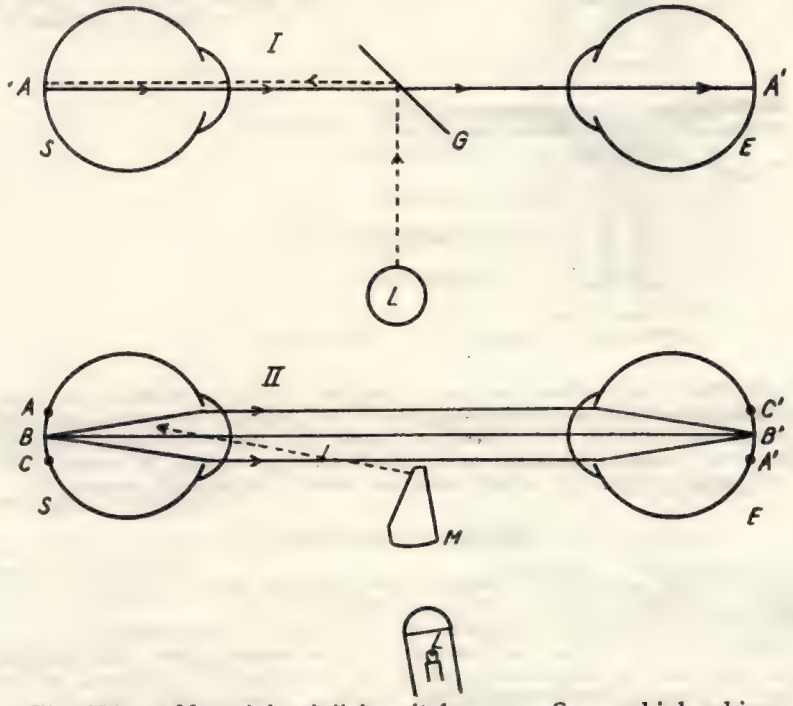


Fig. 256. — Mersul luminii în oftalmoscop. S — ochiul subiectului; E — ochiul examinatorului. Lumina care intră este indicată printr-o linie punctată; lumina care iese este indicată printr-o linie continuă. *I* — diagrama modelului original conceput de Helmholtz; *L* — lumină; *G* — sticlă neargintată; *A* — punct iluminat din ochiul sub observaţie; *A'* — imaginea în ochiul examinatorului. *II* — diagrama oftalmoscopului cu prismă May; *L* — bec electric în mîner; *M* — prismă May. *A*, *B* şi *C* — trei puncte iluminate din ochiul sub observaţie, presupus în cazul de faţă a fi emetrop; *A'*, *B'* şi *C'* — imaginile din ochiul examinatorului, de asemenea emetrop.

fascicule de raze divergente care nu pot fi concentrate în focarul de pe retina examinatorului, pînă cînd acesta nu-şi exercită propria sa forţă de acomodaţie sau nu interpune o lentilă convexă între ochiul său şi oglindă.

Dispozitivul de lentile din oftalmoscop are valoare pentru aprecierea măsurii în care punctele stau deasupra sau dedesubtul nivelului general al fundului de ochi. De exemplu, capătul nervului optic apare într-o adîncitură uşor conică, *depresiunea fiziologică* (fig. 257). Cînd presiunea intraoculară este mult ridicată, ca în cazul glaucomului, această depresiune poate fi transformată într-o excavaţie. Invers, în cazul edemului papilar cauzat de o presiune intracraniană mărită, cupa fiziologică poate dispărea, iar capătul nervului va fi umflat. Diferenţa dintre puterea lentilelor necesare pentru a aduce centrul discului optic într-un focar, în comparaţie cu puterea necesară pentru marginile sale, poate fi înregistrată în dioptrii. Astfel evoluţia cupei poate fi urmă-

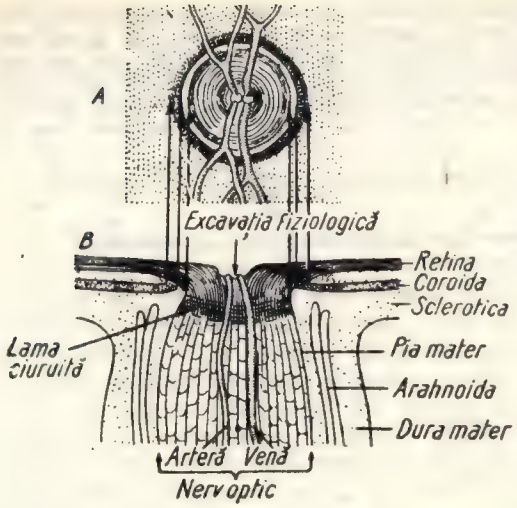


Fig. 257. — Imaginea oftalmoscopică a discului optic (A) corelată cu secțiunea histologică (B). Săgețile indică punctele corespunzătoare pe cele două imagini. Inelul pigmentat este scos în evidență în *A*, pentru a arăta felul în care acesta se formează.

rită și adîncimea sa evaluată pe baza faptului că 3 D corespund cu aproximativ 1 mm. Utilitatea oftalmoscopului este dublă. În primul rînd, face ca modificările în interiorul ochiului să fie vizibile ca modificări dintr-un țesut superficial; în al doilea rînd, vasele sanguine ale retinei sînt un model al acelora din toate părțile corpului și scot la iveală anumite stări circulatorii generale.

BIBLIOGRAFIE

1. ASCHER K. W. — *Amer. J. Ophthal.*, 1942, (3), *25* : 31.
2. BEER T. — *Pflüg. Arch. ges. Physiol.*, 1894, *58* : 523.
3. BROWN E. V. L. — *Arch. Ophthal. (N. Y.)*, 1942, n.s. *28* : 845.
4. DONDERS F. C. — *On the anomalies of accommodation and refraction of the eye. With a preliminary essay on physiological dioptrics*, tr. by W. D. Moore, London, New Sydenham Society, 1864, XVII, 635 p.
5. DUANE A. — *Ophthalmoscope*, 1912, *10* : 486.
6. DUANE A. — *Amer. J. Ophthal*, 1922, (3), *5* : 865.
7. DUKE-ELDER W. S. — *Textbook of ophthalmology*, vol. 1, St. Louis, C. V. Mosby Co., 1939.
8. FINCHAM E. P. — *Brit. J. Ophthal.*, 1937, *Suppl. 8* : 5.
9. von HELMHOLTZ H. — *Treatise on physiological optics*, J. P. C. Southall, ed. Rochester, N. Y., Optical Society of America, 1924—25.
10. HIRSCH M. J. și WEYMOUTH F. W. — *Amer. J. Optom.*, 1947, *24* : 601 și *Arch.* Amer. Acad. Optom., Monogr. 39, 8 p.
11. KEMPF G. A., JARMAN B. L. și COLLINS S. D. — *Publ. Hlth. Rep. (Wash.)*, 1928, *43* : 1713.
12. KINSEY V. E. și COGAN D. G. — *Arch. Ophthal. (N. Y.)*, 1942, n.s. *28* : 449.
13. KINSEY V. E. și GRANT W. M. — *Brit. J. Ophthal.*, 1944, *28* : 355.
14. KRONFELD P. C. și DEVNEY CLARISSA — *v. Graefes Arch. Ophthal.*, 1931, *126* : 487.
15. ROEPKE R. R. și HETHERINGTON W. A. — *Amer. J. Physiol.*, 1940, *130* : 340.
16. SCHLODTMANN W. — *v. Graefes Arch. Ophthal.*, 1902, *54* : 256.
17. STENSTRÖM S. — *Acta ophthal. (Kbh.)*, 1946, Suppl. *26* : 104.
18. THOMASSEN T. L. și BAKKEN K. — *Acta ophthal. (Kbh.)*, 1951, *29* : 257.
19. TRON E. — v. *Graefes Arch. Ophthal.*, 1934, *132* : 182.
20. TRON E. J. — p. 245 în *Modern trends in ophthalmology*, F. Ridley și A. Sorsby, eds. New York, Paul B. Hoeber, Inc., 1940.
21. WAGMAN I. H. și NATHANSON L. M. — *Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.)*, 1942, *49* : 466.
22. WALLS G. L. — *The vertebrate eye and its adaptive radiation*, Bloomfield Hills, Mich., Cranbrook Institute of Science, 1942, XIV, 785 p.

Capitolul al 19-lea

Vederea

Theodore C. Ruch

Stimulul vizual
Funcţiile intensităţii

Baza fotochimică a vederii

Purpura vizuală (rodopsina)
Adaptarea la întuneric
Factorii care influenţează adaptarea la întuneric
Evitarea luminii
Iluminatul de preadaptare
Nictalopia
Deficienţa de vitamină A
Anoxia şi factorii metabolici
Curba de adaptare la lumină
Mecanismul de stimulare a bastonaşelor şi adaptarea la întuneric
Ciclul fotochimic al retinei

Baza nervoasă a funcţiei retinei

Anatomia funcţională a retinei
Baza nervoasă a interacţiunii ariilor
Variaţiile regionale ale retinei
Mărimea cîmpului receptor
Activitatea electrică a retinei
Electroretinograma (ERG)
Fenomenele de facilitare şi inhibare; sumaţia
Fenomenele inhibitoare
Facilitarea şi sumaţia

Acuitatea vizuală şi vederea de detaliu

Factorii dioptrici
Factorii privind stimulii
Granulaţia retiniană
Regiunea retiniană
Granulaţia funcţională şi vederea conturului
Testele clinice ale acuităţii vizuale

Vederea colorată

Seriile acromatică şi cromatică
Saturaţia culorilor
Legile vederii colorate
Teoriile asupra vederii colorate
Teoria Young-Helmholtz
Receptorii specifici de culoare
Corelaţii clinice; cecitatea pentru culori şi anomaliile vederii colorate
Clasificarea cecităţii pentru culori
Luminozitatea spectrului în cecitatea pentru culori
Confuzia culorilor
Fenomene subiective
Testele cecităţii pentru culori

În capitolul precedent a fost descris ochiul ca un instrument optic care recepţionează razele luminoase de la obiectele situate la diferite distanţe şi reglează cantitatea de lumină ce ajunge la retină. Totuşi, formarea

unei imagini fizice pe retină nu are nici o valoare dacă imaginea nu este transformată într-un impuls nervos pe baza căruia scoarţa cerebrală poate reconstrui o percepţie sigură despre lumea exterioară. În această percepţie, culoarea, finețea detaliului şi claritatea conturului au fiecare un rol activ.

Ochiul nu reprezintă un singur organ, ci două organe terminale, fiecare fiind specializat pentru funcţii vizuale diferite, deşi strîns legate între ele din punct de vedere anatomic. Un sistem de receptori, conurile, este specializat pentru a funcţiona la lumina zilei, cînd mediul înconjurător este puternic luminat. Obiectele sînt în acest caz văzute cu claritate şi cu multe detalii, putîndu-se percepe şi gradaţiile de culoare. Acuitatea vizuală este de importanţă primordială. Cel de-al doilea sistem de receptori, bastonaşele, este specializat pentru vederea crepusculară şi nocturnă. În acest caz, pragul scăzut are o importanţă primordială. Printr-un proces de adaptare la întuneric, ochiul devine de mai multe ori mai sensibil la lumină, iar dilatarea pupilei face posibil să pătrundă mai multă lumină în ochi. Retina umană este capabilă să utilizeze chiar şi cea mai slabă energie luminoasă oferită de mediul înconjurător, atingînd aproape limita teoretică inferioară de sensibilitate — sensibilitatea la 1 cuantă de lumină. Dar specializarea într-o direcţie a însemnat pierderea capacităţii într-o altă direcţie. Sistemul pentru vederea în timpul nopţii nu înregistrează culoarea obiectelor sau detaliile fine şi contururile clare. Totuşi percepţia obiectelor ca mase întunecate, nedistincte, constituie diferenţa între orbire şi orientarea vizuală faţă de mediul înconjurător în timpul nopţii.

Dubla funcţie a ochiului se manifestă pe mai multe căi. În caz de constricţie a pupilei, ochiul este adaptat pentru vederea detaliată, dar necesită un grad înalt de luminozitate; dilataţia pupilei permite utilizarea la maximum a luminii care este prezentă în condiţiile unei intensităţi scăzute. Retina însăşi este specializată prin foveea centrală pentru perceperea culorilor şi a amănuntelor, iar prin periferie pentru lumină şi întuneric. Foveea conţine numai conuri, iar la periferie predomină bastonaşele. Căile nervoase constituie o altă dovadă a dublei funcţii. Teoria „dualităţii" este deci baza de la care trebuie să pornim la descrierea vederii. Iniţial, această teorie s-a referit numai la existenţa a două tipuri de celule receptoare, dar în prezent ea se aplică în aceeaşi măsură şi mecanismului central al vederii.

Stimulul vizual. Ochiul este sensibil la o bandă îngustă de lungimi de undă, spectrul vizibil (723 m μ pînă la 397 m μ) fiind cuprins între undele calorice infraroşii, care sînt lungi, şi undele „chimice" ultraviolete, care sînt scurte. Lungimile de undă din cadrul acestor limite nu sînt în egală măsură eficiente în ceea ce priveşte stimularea retinei. Lungimea de undă influenţează intensitatea de lumină necesară pentru a da naştere unei senzaţii şi determină totodată nuanţa de culoare sau croma. Curba care exprimă această relaţie este *curba de vizibilitate* (fig. 258). Înainte ca vreo curbă sau alte date cantitative să poată fi înţelese, trebuie determinate natura stimulului vizual şi unităţile în care acesta este măsurat.

În curba de audibilitate, linia de bază este frecvenţa; în curba de vizibilitate, linia de bază este lungimea de undă, adică inversul frecvenţei, deoarece viteza luminii se împarte la frecvenţă pentru a se obţine lungimea de undă. O lungime de undă este determinată în unităţi Ångstrom (1 Å = 1/10 000 000 mm) sau, mai obişnuit, în milimicroni (1 mμ = 1/1 000 000 mm). Unitatea de pe

ordonată exprimă intensitatea luminii. Ca şi în cazul auzului, unitatea fizică cea mai utilă este aceea care are o legătură psihologică. Unitatea de bază este *lumînarea internaţională*, care este energia luminoasă totală emisă în toate direcţiile de către o lumînare standard a cărei filacără are înălţimea de 1 inch.* Pentru a stabili cantitatea de lumină *care cade pe un obiect*, iluminarea (o cerinţă mai uzuală), trebuie determinată distanţa dintre obiect şi lumînare, deoarece cantitatea de energie devine mai mică pe unitate de suprafaţă pe măsură ce se răspîndeşte într-o sferă mai mare. Aşa-numitul „foot-candle" este

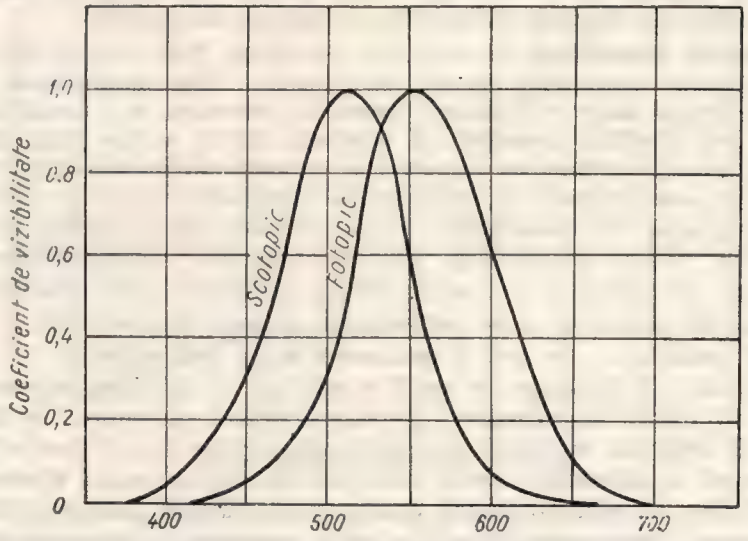


Fig. 258. — Vizibilitatea sau luminozitatea unui spectru luminos, aşa cum este văzut de conuri (fotopic), şi a unui spectru întunecat, aşa cum este văzut de bastonaşe (scotopic). Ordonatele reprezintă reciproca energiei, care este abia vizibilă pentru fiecare lungime de undă de lumină (scotopic) sau care este egală cu o lumină standard de o luminozitate moderată (fotopic). Curbele au fost adaptate la o scară comună, stabilind pentru fiecare curbă un maximum egal cu 1. Pe o scară absolută a intensităţilor, curba bastonaşelor ar fi situată cu mult dedesubtul aceleia a conurilor, care sînt mult mai puţin sensibile decît bastonaşele. (Din Rawdon-Smith, *Theories of sensation*, Cambridge, Cambridge University Press, 1938, după Hecht şi Williams, *J. gen. Physiol.*, 1922, *5*: 1).

cantitatea de lumină care cade pe un picior** pătrat de suprafaţă care este aşezată la o distanţă de un picior de la lumînarea standard. Dar nu toată lumina este reflectată de suprafaţă şi numai lumina reflectată poate fi văzută. *Luminozitatea* unui obiect, care este cantitatea de lumină reflectată de către acesta, se măsoară în *miliamberţi*. Aceasta este cantitatea de lumină reflectată de o suprafaţă ideală de 1 picior pătrat iluminată de 0,93 foot-candle. Întrucît mărimea pupilei ochiului influenţează cantitatea de lumină care intră în ochi, a fost concepută o altă unitate, *fotonul*, care măsoară acest factor. Fotonii reprezintă numărul de miliamberţi × mm² de suprafaţă pupilară. În experienţe, aceasta se calculează cu uşurinţă, deoarece se foloseşte o pupilă artificială, şi anume un ecran prevăzut cu o deschizătură mai mică decît pupila.

* 1 inch = 2,54 cm *(N. trad.)*.
** 1 foot (picior) = 30,5 cm. *(N. trad.)*.

Curba de vizibilitate este influențată de distribuția de energie printre diferitele lungimi de undă ale sursei de lumină folosite — lumina zilei, lampa cu filament de cărbune etc. — dar poate fi calculată pentru un spectru de energie egală. De asemenea, lumina este filtrată prin cornee, cristalin și corpul vitros. Dacă toți factorii fizici sînt luați în considerație în mod adecvat, curba de vizibilitate devine un indice al modului în care retina utilizează lumina de diferite lungimi de undă. Curba de vizibilitate exprimă un parametru fundamental al senzației vizuale, luminozitatea, indiferent dacă este produsă de lumină colorată sau necolorată.

Funcțiile intensității. Intensitatea stimulului fizic trebuie diferențiată de intensitatea experienței vizuale care rezultă. Deși aceste două intensități sînt legate între ele cauzal, procesele nervoase și fotochimice care intervin pot modifica considerabil corelația dintre aceste două elemente. *Luminozitatea și strălucirea aparentă* se raportează totdeauna la răspuns; strălucirea este limitată la intensitatea stimulului fizic. Se disting trei funcții principale ale intensității: *pragul absolut*, cel mai redus care poate fi perceput; *pragul de diferență*, care este diferența minimă discriminabilă între două intensități și *frecvența critică a fuziunii pentru licărire.*

Factorii principali care influențează pragul absolut vor fi ulterior discutați amănunțit, dar pot fi enumerați după cum urmează: 1) intensitatea luminii; 2) lungimea de undă a luminii; 3) mărimea suprafeței iluminate; 4) durata de expunere; 5) starea retinei (adaptarea la întuneric, etc.) și 6) regiunea retiniană stimulată. Aproximativ aceiași factori influențează pragul de diferență, care în fond este similar cu pragul absolut. Fracțiunea Weber nu este constantă pentru discriminarea luminozității. Curba Δ I/I crește brusc pentru stimulii slabi și puternici și este constantă pentru valorile medii de intensitate, numai dacă micile modificări sînt ignorate (într-o înregistrare care nu ține seama de amănunte). În condițiile cele mai favorabile, pragul absolut pare să se apropie de minima teoretică, receptorii fiind sensibili la 1 cuantă de lumină, conform calculelor efectuate de Hecht [11].

Numai 54 cuante din lumina incidentă pe cornee sînt perceptibile. Aproximativ o jumătate din acestea sînt reflectate sau absorbite de mediile oculare. Din cele 27 de cuante care ajung la retină, poate numai 5 sînt absorbite de purpura vizuală a bastonașelor. Aceste bastonașe, răspîndite pe o suprafață retiniană conținînd aproximativ 500 asemenea bastonașe, sînt atît de puține la număr încît, în condiții de prag, un anumit bastonaș primește rareori mai mult decît 1 cuantă de energie. Pe baza legii echivalenței fotochimice a lui Einstein, 1 cuantă de energie va înlocui o moleculă din purpura vizuală. Astfel, evoluția ochiului a progresat pînă la maxima teoretică a sensibilității.

Frecvența critică de fuziune pentru licărire este determinată prin rotirea unui disc împărțit în sectoare în fața unei surse de lumină, la o viteză controlată de observator. În cazul rotirii lente a discului, se văd scîntei luminoase intermitente, dar în cazul unei anumite frecvențe pentru fiecare intensitate ia naștere o senzație de luminozitate continuă, *frecvența critică de fuziune* (f.c.f.). Cu cît intensitatea luminii este mai mare, cu atît și f.c.f. este mai mare. Pentru intensități medii, f.c.f. $= \log I + k$ (legea Ferry-Porter). Cînd lumina cade pe periferia retinei, dualitatea mecanis-

mului vizual produce o inflexiune marcată a curbei care face legătura dintre f.c.f. şi log. I (fig. 259). Pentru fovee, curba nu arată nici o inflexiune. Prima parte a curbei duble este interpretată ca un răspuns al bastonaşelor, iar a doua ca un răspuns al conurilor.

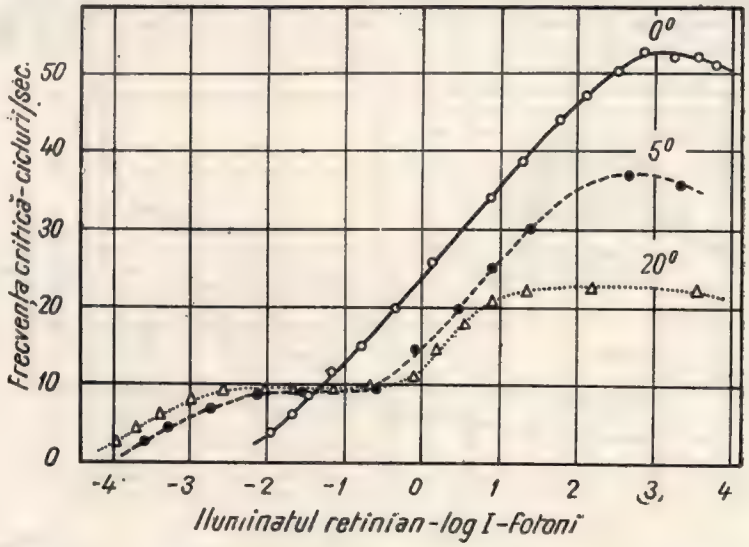


Fig. 259. — Curbe care arată relaţia între frecvenţa critică de fuziune (f.c.f.) şi logaritmul intensităţii pentru trei localizări retiniene: în fovee şi la 5° şi 20° distanţă de fovee. (Din Hecht şi Verrijp, *J. gen. Physiol.*, 1933—34, *17*: 251).

Baza fotochimică a vederii

Purpura vizuală (rodopsina). Modificarea, care are loc în bastonaşele şi conurile ce transformă energia fizică, lumina, în impulsuri nervoase, implică o acţiune fotochimică, adică undele luminoase determină modificări chimice în bastonaşe sau conuri, care, la rîndul lor, dau naştere la impulsuri nervoase. Bastonaşele retiniene conţin un pigment roşu, care se decolorează la lumină (Boll, 1877), *purpura vizuală* sau *rodopsina*. Conurile conţin probabil o altă substanţă pigmentată.

Soluţiile de purpură vizuală se decolorează de asemenea atunci cînd sînt expuse la lumină. Purpura vizuală este deci o substanţă nestabilă, care se modifică rapid sub influenţa energiei luminoase. Faptul că această proprietate fotochimică a rodopsinei explică curba vizibilităţii a fost pentru prima dată sugerat de Kühne (1878), care a studiat eficacitatea diferitelor lungimi de undă în decolorarea rodopsinei. În conformitate cu legea lui Drapper, efectul fotochimic al unei anumite lungimi de undă este proporţional cu gradul în care acea lungime de undă este absorbită. Spectrul de absorbţie al purpurei vizuale din retina broaştei a fost determinat cu precizie (fig. 260). Mai mult decît atît, s-au obţinut unele rezultate în suprapunerea spectrului de absorbţie şi curbei de vizibilitate a ochiului uman. Rezultatul unei astfel de încercări este ilustrat în fig. 261. Curba de vizibilitate pentru funcţia bastonaşelor apare deci ca fiind determinată de proprietăţile fotochimice ale rodopsinei. Dacă lucrurile stau

astfel, rodopsina trebuie să fie intermediarul fotochimic care se află între stimulul luminos şi impulsul nervului optic.

Aceeaşi demonstraţie nu a fost încă făcută pentru vederea prin conuri, deşi se presupune [26] prezenţa unei substanţe fotosensibile intermediare *iodopsina*, asemănătoare rodopsinei.

Adaptarea la întuneric. Retina posedă într-un grad remarcabil capacitatea de o deveni sensibilă la o lumină slabă * şi deci de a utiliza la

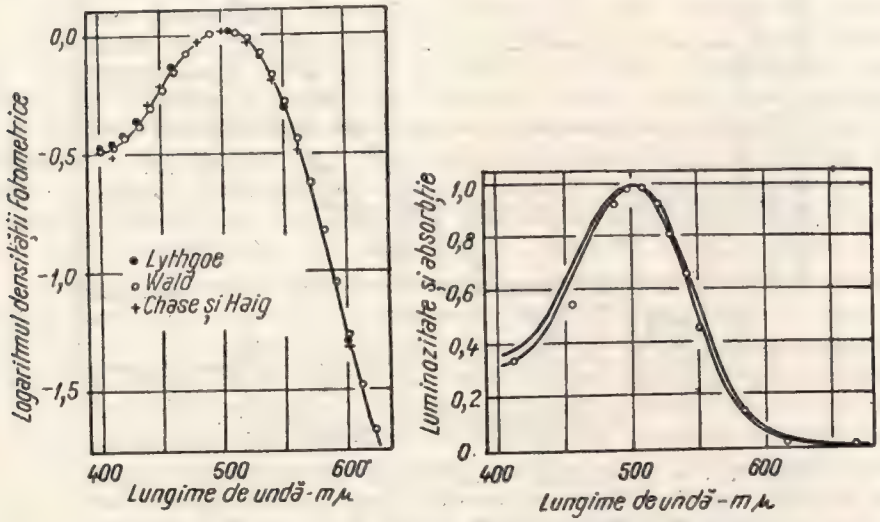


Fig. 260. — *Spectrul de absorbţie al purpurei vizuale la broască.* Datele obţinute de trei observatori independenţi au fost egalate la 500 mμ. Ordonatele arată gradul în care este absorbită fiecare lungime de undă; 0,0 reprezintă absorbţia maximă. (După Hecht, *Amer. Scientist*, 1944, *32*: 159).

Fig. 261. — *Legătura dintre luminozitatea subiectivă a spectrului (luminozitate, cercuri) şi curba de absorbţie a purpurei vizuale (broască).* Curba de vizibilitate este corectată pentru pierderile de transmitere, eficacitate cuantică etc. şi de aceea nu este identică cu aceea arătată în fig. 258. Două linii continue reprezintă spectrul de absorbţie, calculat pe baza presupunerii că 20% şi 5% din lumină se absoarbe de către purpura vizuală. (După Hecht şi colab., *J. gen. Physiol.*, 1942, *25*: 819).

maximum lumina slabă reflectată de la obiecte. Aceasta este valabil în special pentru periferia retinei. Dacă cineva trece de la lumina zilei într-o cameră întunecoasă, vederea este la început foarte deficitară, dar se îmbunătăţeşte rapid, pe măsură ce ochiul se obişnuieşte cu întunericul. Această schimbare este cunoscută sub numele de *adaptare la întuneric.* Pierderea sensibilităţii obţinute prin adaptarea la întuneric se produce în urma reexpunerii ochilor la lumină şi se numeşte *adaptare la lumină.*

O curbă a adaptării la întuneric este trasată prin determinarea repetată a celei mai slabe scînteieri de lumină vizibile. Viteza de adaptare la întuneric pentru bastonaşe este iniţial mare, deşi nu atît de rapidă ca

* Trecerea de la lumina solară completă la cea mai slabă lumină perceptibilă în timpul nopţii reprezintă o trecere de la 10 bilioane la 1.

viteza de adaptare la lumină. Adaptarea la întuneric este realizată în proporţie de aproximativ 60% în primele 5 minute şi virtual completată în decurs de 20 de minute, după care curba devine asimptotică. O curbă de această formă simplă se obţine pornind de la niveluri de iluminare prea scăzute pentru a stimula conurile şi privind cu porţiunile periferice ale retinei, unde există puţine conuri. De aceea, aceasta este curba de adaptare a bastonaşelor.

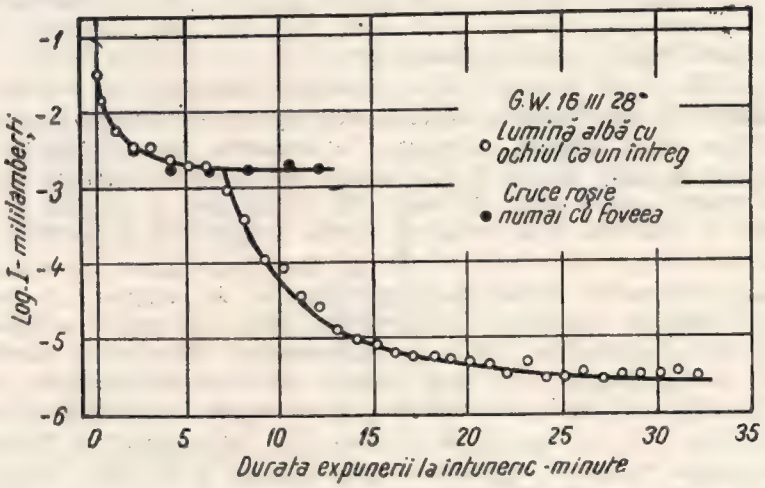


Fig. 262. — Curba de adaptare la întuneric, obţinută prin înregistrarea pragului vizual în funcţie de timpul petrecut în întuneric. Porţiunea iniţială a curbei pentru ochiul întreg *(cercuri)* este datorită conurilor; porţiunea inferioară este datorită bastonaşelor. Pentru a obţine o curbă completă numai pentru conuri *(punctele negre)*, stimularea bastonaşelor mai sensibile a fost evitată prin utilizarea luminii roşii şi fixarea foveei. (Din Hecht *A Handbook of general experimental psychology*, C. Murchison, ed. Worchester, Clark University Press, 1934).

Cînd sînt stimulate atît conurile, cît şi bastonaşele, curba este formată din două părţi (fig. 262). Întîi se produce o scădere iniţială rapidă a pragului, care tinde să formeze un platou. După aproximativ 7 minute de întuneric, are loc o scădere în continuare, care este mai puţin rapidă, dar cantitativ mai mare. Analiza arată că curba înainte de punctul de întrerupere este datorită adaptării la întuneric a conurilor. De aceea adaptarea la întuneric nu este un fenomen specific bastonaşelor. Adaptarea conurilor are loc mult mai rapid decît aceea a bastonaşelor, dar produce o reducere mai mică a pragului.

Factori care influenţează adaptarea la întuneric. Extinderea şi rapiditatea adaptării la întuneric au un rol esenţial în multe activităţi militare şi civile. Mai mulţi factori sînt implicaţi.

Evitarea luminii. Cel mai eficient mijloc de a asigura adaptarea la întuneric îl constituie prevenirea expunerii inutile la lumină. Deşi acest fapt este evident, el a fost deseori trecut cu vederea în construcţia carlingelor de avioane.

Introducerea de către Miles [17] a ochelarilor roşii cu un adjuvant, pentru dobîndirea capacităţii de adaptare la întuneric, ilustrează o aplicaţie eficientă a fiziologiei la o situaţie practică. O aşteptare plictisitoare de 20—30 de minute într-o încăpere complet întunecată se evită prin purtarea acestor ochelari,

care permit continuarea vederii prin conuri, în timp ce bastonaşele se adaptează la întuneric. După cum arată curba de vizibilitate, lungimile de undă mai mari de 640 mμ stimulează bastonaşele numai foarte slab. Astfel, ochelarii roşii, admiţînd numai lungimi de undă mai mari, împiedică adaptarea la lumină a bastonaşelor.

Iluminatul de preadaptare. Cu cît iluminatul este mai intens şi cu cît durata de adaptare la lumină a ochiului este mai mare, cu atît va fi mai îndelungată şi perioada necesară pentru realizarea unei adaptări complete la întuneric [13, 28]. Acest fenomen pare explicabil pe baza unei resinteze lente şi rapide a rodopsinei.

*Nictalopia**. Aceasta este o anomalie organică rară şi de multe ori ereditară, în care funcţia bastonaşelor este grav tulburată sau, în cazuri extreme, chiar absentă. Adaptarea la întuneric este în mod corespunzător redusă şi mult încetinită. Ca rezultat se produce cecitatea nocturnă. Vederea pentru culori este normală. Nu există nici o dovadă în sensul că terapia cu vitamina A ar influenţa forma congenitală de nictalopie.

Deficienţa de vitamină A. Deficienţa gravă de vitamină A, produsă experimental, influenţează mecanismul de adaptare la întuneric şi se pot produce modificări ireversibile. Este influenţată adaptarea la întuneric atît a conurilor, cît şi a bastonaşelor. Măsurarea adaptării la întuneric nu s-a dovedit a fi utilă pentru decelarea deficienţelor de vitamină A în măsura în care s-a constatat prezenţa lor în rîndurile populaţiei.

Anoxia şi factorii metabolici. McFarland şi Evans [16] au arătat că pragul vizual al ochiului complet adaptat la întuneric este crescut în cazul anoxiei anoxice. Expunerea la o altitudine simulată de 15 000 de „picioare" a determinat creşterea pragului de 2,5 ori. Glucoza a neutralizat efectele anoxiei, iar insulina le-a intensificat. Hiperventilaţia la nivelul mării a îmbunătăţit sensibilitatea vizuală, micşorînd pragul pînă la jumătate [29], iar CO_2 adăugat aerului a dublat pragul. Astfel de modificări, deşi mici faţă de întreaga gamă a adaptării la întuneric, sînt importante în zborul aviatorilor în timpul nopţii. Deoarece aceste modificări apar mai rapid decît cele fotochimice, se crede că efectele anoxice se exercită asupra aparatului sinaptic al retinei. Retina — exceptînd bastonaşele şi conurile — făcînd parte din creier, are un metabolism crescut şi este sensibilă la anoxie.

Curba de adaptare la lumină. După o perioadă de întuneric, o lumină cu intensitate moderată pare la început intensă, orbitoare şi chiar dureroasă, dar după cîteva minute ochiul devine mai puţin sensibil. Cu alte cuvinte, sensibilitatea obţinută prin adaptarea la întuneric se pierde cînd ochiul este stimulat de lumină. Adaptarea la lumină reprezintă pur şi simplu absenţa adaptării la întuneric şi termenul este oarecum derutant. Ea este însă totodată un proces activ, deoarece prima stimulare intensă rezultă în urma decolorării rodopsinei acumulate în timpul adaptării la întuneric. Pierderea adaptării la întuneric durează mai mult decît dobîndirea sa. Adaptarea la lumină este în general complet realizată în decurs de numai cîteva minute.

---

* În mod obişnuit, pentru acest gen de tulburări se foloseşte termenul de hemeralopie, cel de nictalopie fiind rezervat cecităţii diurne, cu vedere nocturnă bună. (Nota Editurii medicale).

Mecanismul de stimulare a bastonaşelor şi adaptarea la întuneric [11, 26]. Rodopsina reprezintă factorul intermediar în excitarea bastonaşelor prin lumină, iar modificările concentraţiei sale sînt considerate a fi baza adaptării la întuneric. Cel mai simplu mecanism fotochimic care utilizează rodopsina este următorul :

Lumină ⟶ rodopsină ⟶ produs de descompunere prin excitare ⟶ impuls nervos

În timpul adaptării la întuneric, rodopsina este regenerată. Pînă recent se părea că principalele caracteristici ale adaptării la excitaţie şi la întuneric pot fi explicate pe baza unei simple ecuaţii din fotochimie [26]. Pe

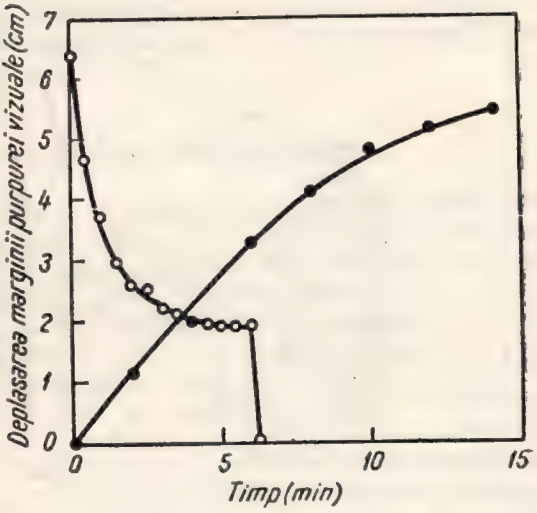


Fig. 263. — Evoluţia în timp a decolorării (o) şi a regenerării consecutive (•) a rodopsinei din ochiul uman. Scăderea bruscă la 6 minute a fost cauzată de o lumină foarte puternică. (După Campbell şi Rushton, *J. Physiol.*, 1955, *130* : 131).

scurt, lumina a fost considerată ca avînd o acţiune distructivă asupra substanţei fotosensibile (rodopsina), la o viteză în funcţie de intensitatea luminii şi de cantitatea de substanţă fotochimică prezentă. Actualmente se pare că decolorarea unei mici cantităţi de rodopsină provoacă o creştere enormă a pragului ; pentru ochiul uman, decolorarea a 0,006 % din purpura vizuală determină descreşterea sensibilităţii vizuale de 8,5 ori, iar decolorarea unei proporţii de 0,6 % determină scăderea sensibilităţii de aproximativ 3 300 de ori [27]. Totuşi decolorarea şi regenerarea rodopsinei urmează aceeaşi evoluţie în timp ca şi adaptarea la lumină şi la întuneric (fig. 263) şi aceasta este valabil pentru adaptarea mai rapidă a conurilor [21, 22]. Totuşi concentraţia rodopsinei este proporţională cu *logaritmul* sensibilităţii. Nu este încă stabilit dacă un factor nervos trebuie introdus în ecuaţie pentru a se ajunge la un acord cantitativ.

Ciclul fotochimic al retinei. Faptul că vitamina A are un rol în modificările de lungă durată ale excitabilităţii retinei a fost demonstrat prin metode chimice. Utilizînd o tehnică spectrografică pentru a urmări modificările substanţelor fotochimice, Wald [25, 26] a stabilit în linii mari carac-

terele fotochimiei ciclului vizual. Au fost observate trei reacţii principale (fig. 264). Prima este o reacţie rapidă :

$$\text{Rodopsină} \underset{\text{întuneric}}{\overset{\text{lumină}}{\rightleftharpoons}} \text{retinen} + \text{proteină}$$

Purpura vizuală, care are o greutate moleculară mare (270 000), este o proteină conjugată, adică o moleculă de proteină care s-a unit cu un grup de pigment *(retinen)* şi este în legătură cu compuşii carotenului. Rodopsina este stabilă pînă în momentul expunerii sale la lumină, cînd se decolorează datorită disocierii sale în proteină şi retinen. La întuneric

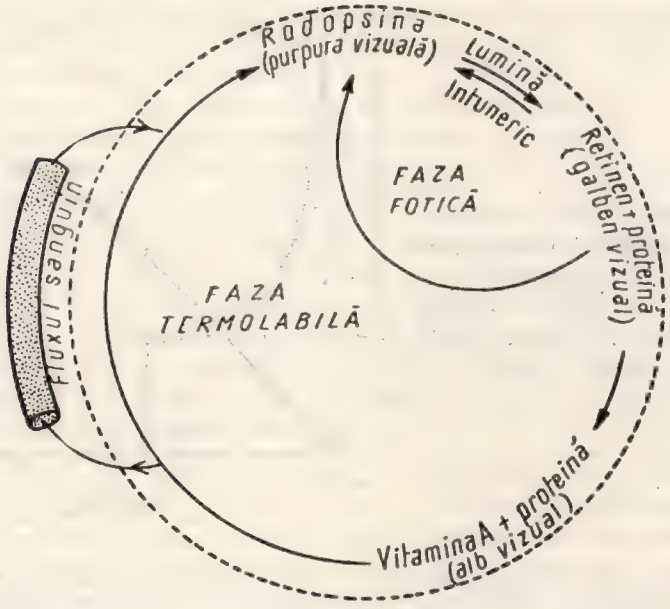


Fig. 264. — Ciclul fotochimic al retinei după Wald. Lungimea săgeţilor arată viteza reacţiei.

se reconstituie (fig. 263). Deoarece viteza şi gradul de descompunere sînt în funcţie de intensitatea luminii şi de durata expunerii, se consideră că această fază reprezintă baza fotochimică a adaptării la lumină şi la întuneric. Retinenul este redus în vitamină A prin acţiunea comună a unei enzime (o dehidrogenază alcoolică) şi a coenzimei DPN. Rushton şi colab. [23] au reuşit să măsoare rodopsina din retina umană. Modificările de densitate ale rodopsinei în timpul trecerii sale prin fovee şi prin capătul nervului optic spre periferia retinei sînt în concordanţă cu densitatea cunoscută a bastonaşelor. O desfăşurare mult mai lentă are o reacţie termolabilă în care rodopsina se regenerează, vitamina A fiind o etapă intermediară. Vitamina A din sînge reprezintă de asemenea o sursă de reconstituire a nivelului retinian de vitamină A şi de rodopsină. Aceste reacţii formează deci

ciclul fotochimic, care poate fi împărţit într-o fază fotodinamică şi o fază termolabilă. În fig. 264, lungimea liniei care uneşte substanţele arată în mare viteza reacţiei.

Efectul iluminatului de preadaptare asupra vitezei de adaptare la întuneric se explică printr-o sinteză „lentă" şi una „rapidă" a rodopsinei. Dacă retina complet adaptată la întuneric, încărcată cu rodopsină, este adaptată la lumină *printr-o scurtă expunere la o lumină intensă,* se produc mult retinen şi puţină vitamină A. Ca atare, următoarea adaptare la întuneric este rapidă, deoarece rodopsina se resintetizează din retinen pe „calea rapidă". Expunerea la lumini de adaptare mai slabe pentru un interval de timp de 7 minute este urmată de o curbă de adaptare încetinită, deoarece mai mult retinen s-a transformat în vitamină A şi trebuie resintetizat pe calea mai lentă.

Pe lîngă funcţiile vizuale care ar putea fi interpretate pe baza acţiunii fotodinamice, există unele procese care depind de mecanismele nervoase ale retinei.

Baza nervoasă a funcţiei retinei

Anatomia funcţională a retinei [18]. Structurile nervoase ale retinei sînt reprezentate de trei straturi alcătuite din corpi celulari foarte apropiaţi unul de celălalt şi două straturi sinaptice, constînd din ramificaţii axonice şi dendrice care se întrepătrund (fig. 265). Stratul retinian cel mai apropiat de coroidă este format din celule pigmentate, care probabil produc şi înmagazinează substanţe fotochimice, cum este purpura vizuală. Stratul următor celulelor pigmentate conţine două feluri de neuroni, o categorie avînd cîte o prelungire în formă de con, iar cealaltă în formă de bastonaş. Bastonaşele şi conurile, care se întrepătrund, reprezintă structurile într-adevăr sensibile la lumină. Axonii neuronilor purtători de bastonaşe şi ai celor purtători de conuri se termină la nivelul dendritelor stratului mediu de celule bipolare, care, la rîndul lor, trimit axoni la dendritele celulelor ganglionare. Axonii celulelor ganglionare ajung pînă la un punct apropiat de partea nazală a centrului retinei. În acest loc, ei pătrund prin coroidă şi scleră, alături de vasele sanguine, şi formează nervul optic. Faptul că lumina trebuie să treacă prin vase sanguine, fibre nervoase şi corpi celulari pentru a ajunge la bastonaşe şi conuri, constituie un exemplu de deficienţă a naturii. Neuronii bastonaşelor şi conurilor sînt celulele receptoare. Celulele bipolare şi ganglionare sînt neuroni de ordinul al doilea, respectiv al treilea ; ca atare ele fac parte din creier. Ca şi alte părţi ale creierului, ele formează legături sinaptice complexe.

Pentru a studia retina de om şi de maimuţă, Polyak a utilizat metoda Golgi, care impregnează complet numai ocazional neuronii, astfel încît se pot distinge corpul celular, dendritele şi axonul neuronilor izolaţi. Diferenţierea dintre sistemele de bastonaşe şi de conuri nu este menţinută la nivelul celulelor bipolare. Multe celule bipolare formează sinapse atît cu neuronii bastonaşelor, cît şi cu cei ai conurilor şi aceasta nu reprezintă o variaţie ocazională. Sistemele de bastonaşe şi de conuri sînt astfel incomplet separate în drumul lor spre creier. Această descoperire pune în mod evident la îndoială teoria receptorilor specifici şi a căilor speciale pentru fiecare fenomen, dar adevărata sa importanţă nu este încă stabilită. Polyak a delimitat două tipuri de celule bipo-

lare. Tipul cel mai obişnuit este denumit în diferite feluri, şi anume celula bipolară difuză, polisinaptică sau cu bastonaş şi con, datorită ramificaţiilor sale dendritice larg răspîndite, prin care primeşte impulsuri de la un grup uneori mare de neuroni de bastonaşe şi conuri. Celula bipolară denumită individuală, monosinaptică, cu con sau pitică se leagă numai cu conurile, uneori numai cu

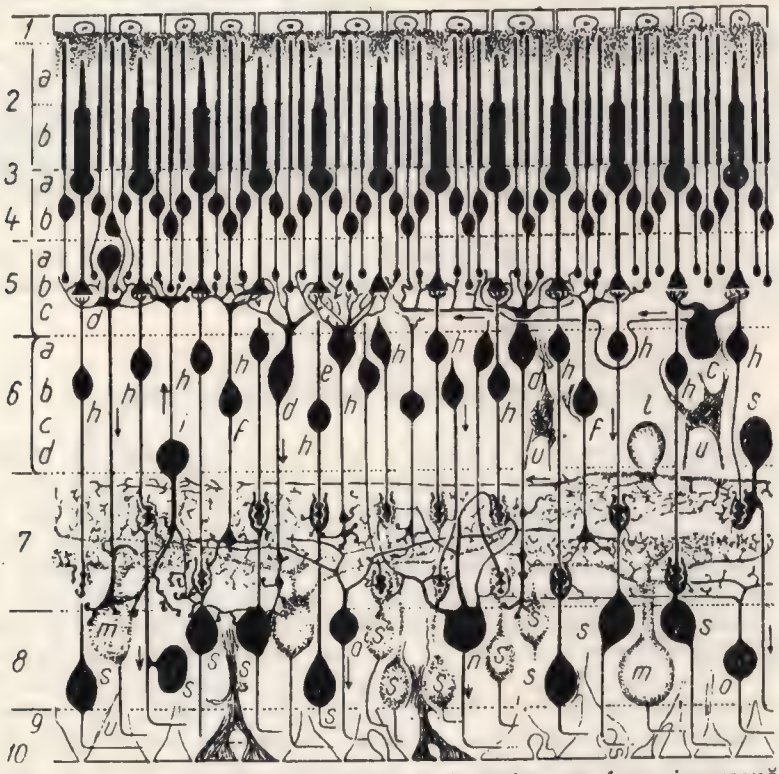


Fig. 265. — Reconstituirea retinei primatelor, pe baza impregnărilor după Golgi, indicînd principalele tipuri de neuroni şi legăturile lor sinaptice. Straturile sînt: *1* — epiteliul pigmentar; *2a* — stratul extern de bastonaşe şi conuri; *2b* — stratul intern de bastonaşe şi conuri; *3* — membrana limitantă externă; *4* — stratul nuclear extern; *5* — stratul plexiform extern (pedunculi de conuri şi sfere ale bastonaşelor); *6* — stratul nuclear intern; *7* — straturile plexiforme interne; *8* — celulele ganglionare (originea fibrelor nervoase optice); *9* — straturile de fibre nervoase optice; *10* — membrana limitantă internă. Diferitele tipuri de celule sînt: *c* — celule orizontale; *d, e, f* — celule bipolare difuze sau polisinaptice; *h* — celulă bipolară individuală cu con (pitică); *i, l* — „celule amacrine"; *m, n, o, p, r, s* — celule ganglionare, dintre care *s* este celula ganglionară monosinaptică sau individuală. (După Polyak, *The retina*, Chicago, 1941).

unul (foveea). Neuronii de ordinul al treilea sînt de asemenea de două feluri: 1) celule ganglionare difuze, care se leagă cu un mare număr de celule bipolare şi 2) celule ganglionare monosinaptice sau individuale, care stabilesc legături sinaptice, prin celulele bipolare pitice, numai cu unul sau două conuri.

Baza nervoasă a interacţiunii ariilor. Există deci două sisteme de neuroni în retină. Unul, caracterizat exclusiv prin conuri, pre-

zintă un înalt grad de diferenţiere şi este organizat din punct de vedere spaţial în aşa fel, încît fiecare con are un traseu individual în nervul optic. Celălalt sistem, un amestec de bastonaşe şi conuri, se caracterizează prin convergenţa multor receptori pe celulele bipolare şi a multor celule bipolare pe celulele ganglionare. Convergenţa este, după cum s-a arătat în legătură cu reflexele spinale, substratul nervos pentru interacţiunea unor curente de impulsuri ce rezultă în cursul fenomenelor de facilitare şi de inhibiţie. O dispoziţie de acest fel constituie deci baza pentru interacţiune a suprafeţelor retiniene. Interacţiunea este asigurată în continuare printr-un sistem de neuroni de asociaţie intraretinieni. Aceştia includ: 1) *celule orizontale;* 2) celule *bipolare centrifugale* şi 3) probabil unele celule *amacrine.* Celulele orizontale sînt denumite astfel din cauza axonilor lor, care sînt dispuşi orizontal pe distanţe lungi în stratul plexiform extern. El leagă între ele diferite puncte ale stratului de neuroni cu conuri şi bastonaşe.

Variaţiile regionale ale retinei [18]. Limitînd stimulul la fovee, funcţia conurilor poate fi studiată izolat; limitînd stimulul la periferia extremă, se poate studia funcţia bastonaşelor aproape complet separat de activitatea conurilor. Există însă deosebiri importante între vederea foveală şi cea periferică, în afara raportului conurilor şi bastonaşelor, de exemplu legăturile sinaptice.

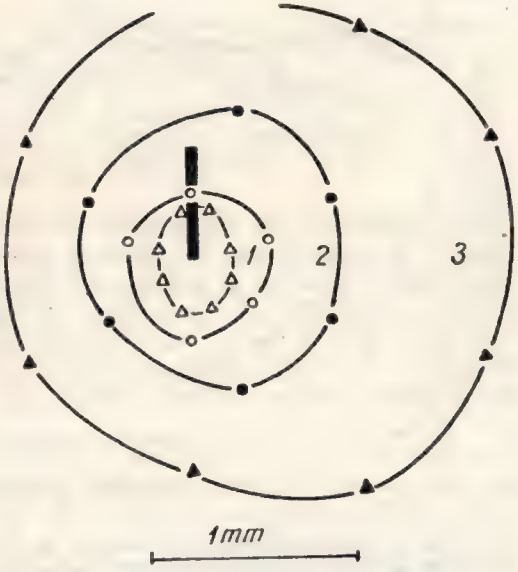


Fig. 266. — Cîmp receptor al fibrei optice nervoase la broască, ilustrînd efectele a patru intensităţi asupra mărimii cîmpului. Numerele indică logaritmii intensităţilor relative utilizate. *Linia neagră verticală,* raza de-a lungul căreia s-au efectuat determinările în fig. 267. (Din Wagner şi Wolbarsht, *Amer. J. Ophtal.,* 1958, *46*: 46).

Retina se întinde pe o suprafaţă de aproximativ 180°. În centrul acestei emisfere (în aceeaşi linie cu axa vizuală) se află o suprafaţă pigmentată cu galben, şi anume *macula lutea,* în interiorul căreia există o depresiune rotundă cu un diametru de 1 500 μ, foveea centrală, care la rîndul său împrejmuieşte o depresiune mai mică, foveola, conţinînd cele mai fine conuri. La om, o suprafaţă de 1 200 μ, sau 2° de arc, este lipsită de bastonaşe, acestea apărînd chiar în marginea foveei. Aceasta conţine aproximativ 34 000 de conuri cu un diametru care variază între 1 μ (12—15′) şi 3,3 μ (40′).

Foveea este specializată pentru vederea amănuntelor în patru feluri: 1) conurile sînt mai subţiri şi mai frecvente, în special în foveolă; 2) nu con-

ţine bastonaşe; 3) vasele sanguine şi nervii fac un ocol în jurul ei, iar straturile celulare sînt deflectate lateral, reducînd dispersarea luminii şi 4) conurile au o „cale particulară" spre nervul optic.

Spre periferie au loc două modificări principale. Raportul între conuri şi bastonaşe descreşte rapid în primele 5° ale arcului. Cîteva conuri (6—8/100 μ distanţă liniară) apar chiar şi la periferia extremă. O altă deosebire constă într-o convergenţă crescută a elementelor receptoare pe celulele ganglionare izolate. Raportul ideal al unui con faţă de celula ganglionară este probabil realizat în foveea centrală. La periferie (dincolo de 10° de la fovee) există 250 de bastonaşe şi conuri pentru o celulă ganglionară.

Mărimea cîmpului receptor. Histologia dă indicaţii cu privire la distribuţia spaţială a receptorilor, care îşi trimit mesajele spre creier printr-o singură fibră nervoasă optică. Electrofiziologia permite reprezentarea cîmpului receptor al neuronilor izolaţi ai unei căi optice. Astfel de înregistrări arată că, în retina de broască, de exemplu, cîmpurile receptoare sînt relativ mari, dimensiunea lor fiind în funcţie de intensitatea luminii (fig. 266) [24]. Cîmpul de sensibilitate, privit în secţiune trans-

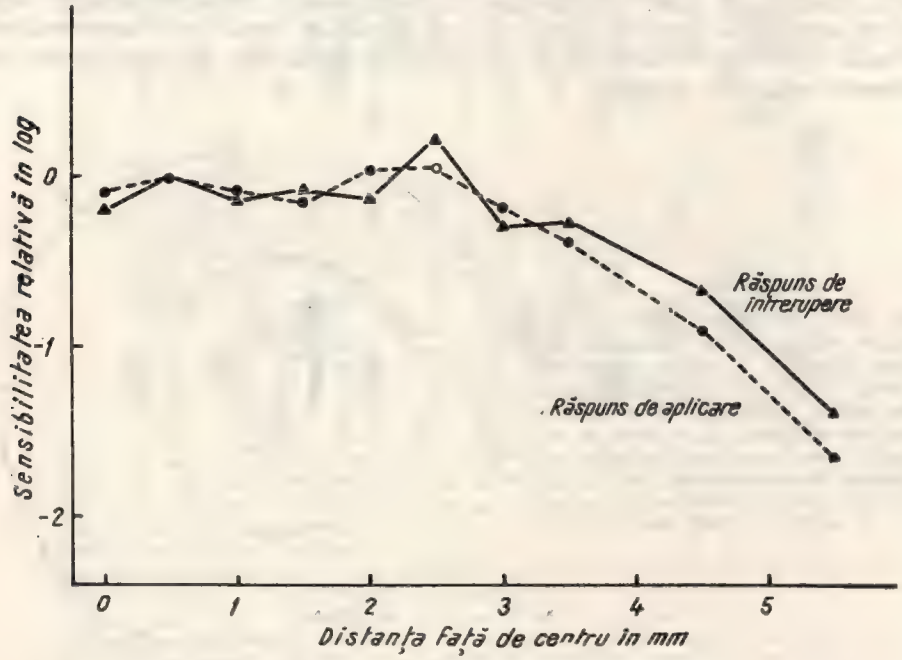


Fig. 267. — Sensibilitatea de-a lungul razei cîmpului receptor al fibrei optice nervoase de broască (vezi fig. 266). Stimulul test a avut diametrul de 0,05 mm. Curba inferioară bazată pe activitatea electrică la începutul şi după sfîrşitul celei de-a doua scînteieri. (După Wagner şi Wolbarsht, *Amer. J. Ophtal.*, 1958, *46*: 46).

versală şi din punctul de vedere al frecvenţei descărcării, se prezintă cu un profil plat sau în colţuri (fig. 267). Constatări similare au fost făcute la animalele superioare, deşi difuziunea luminii reprezintă o problemă importantă în astfel de experienţe. Într-un sistem care are o capacitate de discriminare spaţială foarte dezvoltată şi în care elementele receptoare sînt foarte mici şi dispuse foarte dens, trebuie oare toate acestea să se

piardă din cauza existenței unor astfel de cîmpuri receptoare mari în locul unui raport de 1 la 1 între receptori și fibra nervoasă optică? Într-un mod oarecare, încă neînțeles pînă în prezent, o dispoziție „neglijentă" poate fi mai bună decît o dispoziție în raport de 1/1, foarte canalizată. Cunoștințele cu privire la activitatea electrică a retinei ne permit o oarecare înțelegere a acestei probleme.

Activitatea electrică a retinei. Patru tipuri de modificări de potențial sînt înregistrate de pe retină: 1) un potențial corneoretinian constant; 2) potențiale fazice produse de lumină (electroretinogramă); 3) răspunsuri de la nivelul celulelor bipolare și 4) potențiale de acțiune ale celulelor

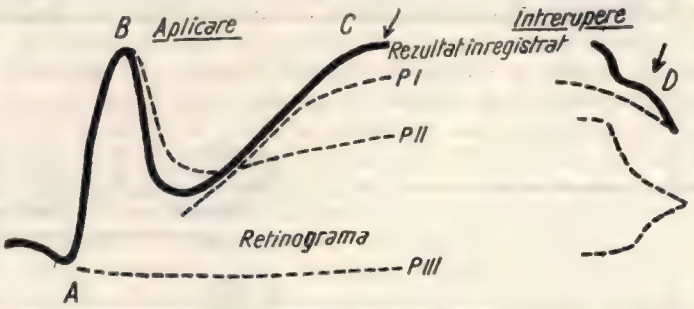


Fig. 268. — Potențial electric compus (linia groasă) înregistrat de pe retină (electroretinograma — ERG) ca răspuns la stimularea prin lumină. Deflecțiile în sus indică electropozitivitatea. *A, B, C, D* — sînt undele de potențial ale *ERG*, iar curbele întrerupte *PI, PII, PIII* reprezintă o descompunere (Granit) a potențialului compus în componentele sale. (După Bartley, *Psychol. Rev.*, 1939, *46*: 337).

ganglionare și fibrelor nervoase optice. Potențialul de echilibru (steady potential) înregistrat între porțiunea frontală și cea dorsală a globului ocular este produs de retină, probabil de o parte și de alta a membranei Bruch a coroidei. În experiențele de penetrație cu ultramicroelectrozi, Brown și Wiesel [3] au înregistrat un potențial de 30—60 mV de o parte și de alta a membranei cu partea coroidiană negativă. Cînd este înregistrat din țesuturile din jurul ochilor, potențialul poate fi utilizat pentru a măsura mișcările ochilor.

Electroretinograma (ERG) [3]. Aceasta este un complex de deflecții ale potențialului, arătate în fig. 268, care este încă insuficient analizat. Studiile efectuate pe om arată că unda *A* reprezintă un răspuns fotopic, deoarece este net marcată cînd se utilizează lumina roșie; experiențele de penetrație arată că ea provine dintr-o structură mai profundă, probabil segmentul extern al receptorilor. Unda *B* crește la întuneric și dispare la lumină. Această comportare reflectă un mecanism scotopic. Această undă pare să-și aibă originea în stratul celulelor bipolare; ea este în funcție de impulsurile nervoase și are componente de unitate care pot fi inhibate de aprinderea și stingerea luminii. Unda *C* provine probabil din celulele stratului pigmentar.

Fenomene de facilitare și inhibare; sumație [10]. Din moment ce nervul optic de *Limulus* este format din celule receptoare fără conexiuni laterale, înregistrări izolate ale axonilor arată capacitatea unui

receptor simplu de a semnala intensitatea. Între frecvența de descărcare și intensitate există o corelație. Numărul total de descărcări, provenind de la o singură unitate vizuală care răspunde la un impuls luminos variabil numai din punctul de vedere al intensității sale, se situează între 1 și 100 000. Pentru intensități moderate, frecvența de descărcare variază cu logaritmul intensității (legea Weber-Fechner). Adaptarea reprezintă o altă

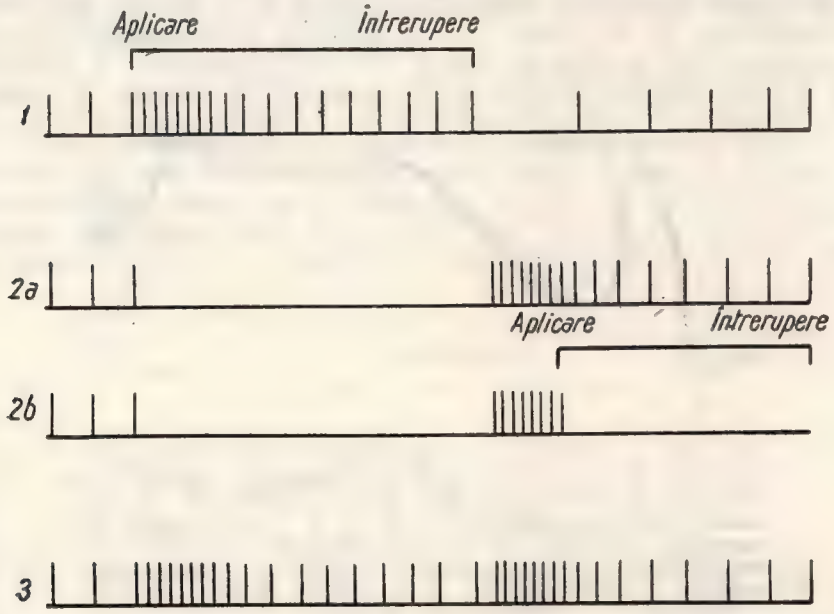


Fig. 269. — Diagrama descărcărilor celor trei fibre ale nervului optic cu diferite tipuri de descărcare. Aplicarea și întreruperea stimulului sînt indicate prin bara orizontală. În *2b* trebuie remarcat efectul inhibitor al luminii asupra descărcării fibrei „de aplicare", care altfel s-ar fi descărcat ca în traseul *2a*. Această diagramă sintetizează observații provenite de la Adrian și Mathews, Hartline și Granit. (Din Granit, *Receptors and sensory perception*, New Haven, Yale University Press, 1955).

proprietate a organului terminal vizual. În retinele cu conexiuni laterale și convergență, descărcarea impulsurilor depinde nu numai de intensitate, dar și de *suprafața* stimulului și de alți factori care determină intrarea în acțiune a unor proprietăți inhibitoare și facilitatoare.

Fenomenele inhibitoare. Înregistrările făcute în celule ganglionare arată că axonii nervului optic trimit trei feluri de semnale spre creier. Unele fibre răspund la apariția luminii — „fibrele de aplicare". Altele, dacă răspund înainte de aplicarea stimulului, încetează să se descarce în timpul aplicării acestuia și reîncep să se descarce cînd stimulul se sfîrșește — așa-numitele „fibre de întrerupere". (Acest proces trebuie înțeles ca un „comportament al fibrelor de întrerupere" ; el depinde de funcție, nu de vreun mecanism fix). Cel mai comun tip de comportament al fibrelor îl constituie descărcarea la începutul și la sfîrșitul stimulului — „fibrele mixte". Aceste trei tipuri sînt prezentate în fig. 269, care ilustrează căile prin care celulele

receptoare acţionează celulele ganglionare. Se pare că există două sisteme antagoniste care sînt în competiţie pentru celula ganglionară. Înregistrarea *2 b* din fig. 269 arată că răspunsul unui receptor mixt este inhibat de lumină. Este raţional să presupunem că fibra „de întrerupere" nu s-a descărcat atît timp cît nu a încetat stimulul, deoarece lumina a inhibat fibra. Vedem deci că fiecare descărcare a retinei comportă o interacţiune inhibitoare.

Au fost observate reacţii inhibitoare între diferitele suprafeţe. Kuffler [14], reprezentînd mărimea cîmpului receptor deservit de o fibră nervoasă optică de mamifer, a descoperit că, atunci cînd răspunsul „de aplicare" a ocupat centrul cîmpului receptor, răspunsurile „de întrerupere" au fost obţinute de la periferie, iar răspunsurile „mixte" erau situate la mijloc. Uneori s-a constatat şi situaţia inversă. Barlow [1] a arătat că iluminarea unui inel în jurul unui cîmp receptor ar inhiba descărcarea declanşată din centrul său. Este posibil ca celulele amacrine sau orizontale să fie răspunzătoare de aceste efecte laterale [2]. Concepţia cu privire la sisteme antagoniste „de aplicare" şi „de întrerupere" ne ajută să înţelegem natura dinamică a unităţii receptoare, dependenţa răspunsului de intensitate şi iluminarea suprafeţei înconjurătoare, precum şi adaptarea la întuneric.

Facilitarea şi sumaţia. Este cunoscut faptul că, dacă obiectele sînt mici, pragul pentru foveea umană este invers proporţional cu suprafaţa obiectului-test (legea lui Ricco). Astfel de efecte de suprafaţă reprezintă o facilitare reciprocă între unităţi care ocupă cîmpul de stimulare, la fel cum fibrele dintr-un trunchi nervos se facilitează sinaptic una pe cealaltă.

Graham şi Granit [7] au utilizat tehnica licăririi pentru a arăta sumaţia dintre ariile retiniene, proiectînd două semicercuri iluminate pe retină şi variind separarea lor. Cei doi stimuli de suprafaţă s-au facilitat unul pe celălalt într-un grad care este în funcţie de apropierea dintre ei. În condiţii speciale, dintre care una este poziţia foveei, stimularea unei arii reduce sensibilitatea celeilalte — o formă de inhibiţie.

Fenomenele sumative de interacţiune sînt mai puţin pronunţate în fovee decît la periferie, unde gradul de convergenţă şi conexiune laterală este mai mare. Facilitarea pare să fie mecanismul prin care periferia retinei atinge un grad mai înalt de sensibilitate (f.c.f. mai mare) decît foveea [5], chiar dacă conurile periferice sînt mai puţin sensibile. Dacă obiectul-test are o suprafaţă foarte mică, f.c.f. scade brusc, cînd stimulul trece de la fixarea centrală la 3—5°. De fapt, în aceste condiţii, f.c.f. este mai scăzut la periferie decît la nivelul foveei, deoarece utilizarea unei suprafeţe mici reduce cantitatea de facilitare între suprafeţe. În cazul unor suprafeţe de testare mari însă, care permit sumaţia între suprafeţe, sensibilitatea periferică este mai mare decît aceea din fovee.

Astfel periferia retiniană dispune de două mijloace de creştere a capacităţii sale de a răspunde la stimuli slabi: 1) reacţii fotochimice (rodopsină) şi 2) mecanisme nervoase de sumaţie. Ambele sînt eficiente la lumină slabă, dar numai ultimul este eficient la lumina zilei. Cel de-al doilea mecanism este de asemenea probabil un factor care conferă bastonaşelor diseminate la periferia extremă o bună percepţie a mişcării. Interacţiuni nervoase de o natură inhibitoare apar în regiunile foveale şi sînt importante pentru vederea de detaliu.

Putem considera fibra nervului optic ca avînd o comportare asemănătoare aceleia a unui neuron motor al măduvei spinării supus unor in-

fluenţe aferente antagoniste. După cum s-a arătat, astfel de efecte de convergenţă (facilitare şi inhibiţie) vor explica în ultimă analiză atît funcţia de intensitate (adaptarea la întuneric etc.), cît şi cea de discriminare spaţială (acuitatea vizuală) ale retinei.

Acuitatea vizuală şi vederea de detaliu

Din punct de vedere biologic, acuitatea vizuală este precizia cu care sînt percepute detaliile şi contururile şi constituie baza pentru perceperea formei obiectului. Din punctul de vedere al testării, ea este deseori determinată prin stabilirea distanţei minime prin care pot fi separate două linii fără ca ele să apară ca o linie izolată. Această distanţă este *minimul separabil.* Acuitatea vizuală este deci *puterea rezolutivă* a ochiului, adică capacitatea sa de a distinge două linii, şi este asemănătoare pragului celor două puncte ale pielii. Liniile sau contururile cîmpurilor solide situate mai aproape unele de altele decît minimul separabil se contopesc unele într-altele şi, dacă sînt suficient de apropiate, pot apărea omogene. Astfel, dacă acuitatea vizuală este scăzută, detaliile fine ale mediului înconjurător sînt difuze, iar aspectele intricate ale detaliilor şi conturului sînt percepute ca o masă fără structură, cu contururi estompate. Testele acuităţii vizuale sînt mijloace standardizate de determinare a unei funcţii fiziologice de bază — vederea de detaliu. Acuitatea vizuală poate fi de asemenea exprimată în termeni de *minimum vizibil,* linia cea mai îngustă sau firul cel mai fin care poate fi discriminat de un fond omogen. Weymouth [31] a arătat că termenul de *unghi minim de rezoluţie* (M.A.R.) este mai adecvat pentru multe scopuri decît cel de minim separabil.

Factorii dioptrici. Minimul separabil variază în funcţie de multe condiţii, care se pot grupa în două categorii importante — factori dioptrici şi factori privind stimulii. Primii se referă la formarea fizică a unei imagini proiectate clar pe retină (capitolul al 18-lea). În această categorie se încadrează : 1) erorile „normale" ale mecanismelor dioptrice : aberaţia sferică şi cromatică, difracţia datorită imperfecţiunilor mediilor oculare şi dispersia luminii prin reflectare de la retină ; 2) erorile de refracţie : miopie, hipermetropie şi astigmatism (decelarea unor astfel de erori reprezintă scopul principal pentru testele clinice de acuitate vizuală) ; 3) mărimea pupilei : constricţia măreşte acuitatea vizuală, minimalizînd factorii 1 şi 2, deşi o constricţie excesivă împiedică vederea de detaliu prin creşterea difracţiei ; 4) compoziţia luminii : lumina monocromatică măreşte acuitatea vizuală prin diminuarea aberaţiei cromatice ; 5) variaţiile întîmplătoare ale fixării : acestea apar chiar dacă controlul asupra muşchiului ocular este normal şi cauzează o uşoară deviere (30' din unghiul vizual) a imaginii pe retină, făcînd-o astfel difuză.

Ratliff şi Riggs [19] au înregistrat astfel de mişcări ataşînd o oglindă la o lentilă de contact. În timp ce ochii sînt în mod prezumtiv fixaţi, se efectuează nu mai puţin de patru tipuri de mişcări, care variază de la mişcări rapide (30—70/sec.), în medie 17,5′ din unghiul vizual, pînă la devieri lente şi contracţii rapide, în medie 5′ din unghiul vizual. Astfel de mişcări s-au dovedit a nu constitui un impediment pentru vedere, ci o reală necesitate. O stabilizare optică a imaginii retiniene, contracarînd mişcarea, are ca rezultat nu o vedere mai detaliată, ci o ştergere treptată

a imaginii. Aşa cum s-a arătat anterior, se pare că există anumite foloase prin introducerea în sistem a variabilităţii.

Factorii privind stimulii. În cazul unei pagini tipărite luate ca stimul, există patru posibilităţi de modificare a stimulului care fac recunoaşterea sa mai dificilă [15]. Literele pot fi reduse în mod uniform ca mărime; cerneala poate fi decolorată pînă la culoarea albă a fondului sau acesta se poate colora într-o nuanţă închisă; lumina care cade asupra paginii poate fi diminuată în intensitate; şi, în sfîrşit, timpul acordat pentru observaţie poate fi scurtat. Cei patru factori care influenţează acuitatea vizuală sînt deci: mărimea detaliului, contrastul de luminozitate, iluminatul şi timpul de expunere. Toţi aceşti factori trebuie luaţi în consideraţie pentru obţinerea unei vederi eficiente în şcoală sau în industrie.

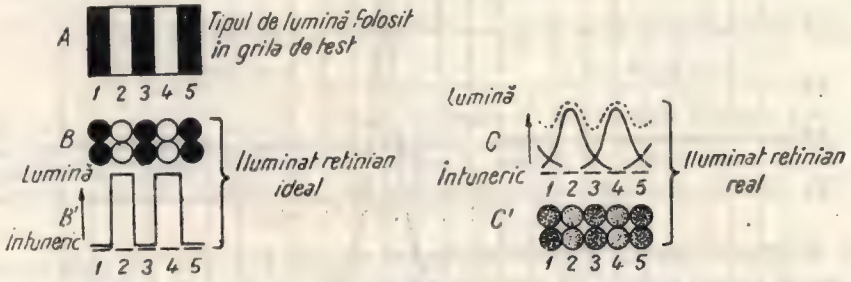


Fig. 270. — Diagrama ilustrînd mecanismul vederii de detaliu sau al acuităţii vizuale. A — grilă pentru test; *B* şi *C'* sînt receptorii, intensitatea iluminatului fiind reprezentată prin umbrire; *B'* şi *C* sînt înregistrări ale intensităţilor iluminatului; linia punctată din *C* reprezintă suma algebrică a două curbe de bază. Pentru explicaţii suplimentare vezi textul.

Granulaţia retiniană. A treia grupă de factori care influenţează acuitatea vizuală este reprezentată de granulaţia anatomică şi fiziologică a retinei. După cum un factor pentru obţinerea detaliilor în fotografie îl constituie fineţea granulaţiei filmului, tot astfel şi granulaţia retiniană reprezintă un factor al acuităţii vizuale. Întrepătrunderea unor elemente receptoare extrem de mici are la bază, fără îndoială, nevoia unui mecanism receptor foarte fin granulat. Minimul separabil, transformat din secunde de unghi vizual în distanţă retiniană, şi diametrul unui con sînt aproximativ de mărime egală. Acest fapt sugerează că două linii albe pe un fond negru nu pot fi distinse ca fiind în număr de două decît dacă un şir de conuri nestimulate separă şirurile de conuri stimulate („iluminat retinian ideal", fig. 270). Noi ştim însă că aceasta nu este adevărat. Ochiul distinge liniile chiar dacă imperfecţiuni optice şi mişcări ale ochilor au provocat difuzarea la întîmplare a marginilor benzilor de lumină pe conuri (diagramele *C* şi *C'*, fig. 270). Dacă liniile sînt apropiate mai mult una de cealaltă, curbele care reprezintă distribuţia întîmplătoare a luminii vor fi trasate împreună, pînă cînd stimulul de sumaţie de pe conurile centrale va fi egal cu acela de pe conurile învecinate. Atît timp cît există o diferenţă discriminabilă în ceea ce priveşte intensitatea iluminatului între conul umbrit şi cele învecinate, va fi vizibilă o striaţie întunecată. De aceea acuitatea vizuală se transformă în discriminarea unei probe de lumină-întune-

ric. Pe baza acestor fapte, pot fi enumeraţi factorii retinieni care influenţează acuitatea vizuală.

Regiunea retiniană. Acuitatea vizuală este departe de a fi uniformă pe întreaga suprafaţă a retinei. Foveea centrală este o regiune specializată pentru o foarte mare acuitate vizuală şi este utilizată pentru inspectarea exactă a amănuntelor fine. Zona imediat următoare foveei se situează pe al doilea loc în ceea ce priveşte capacitatea de vedere de de-

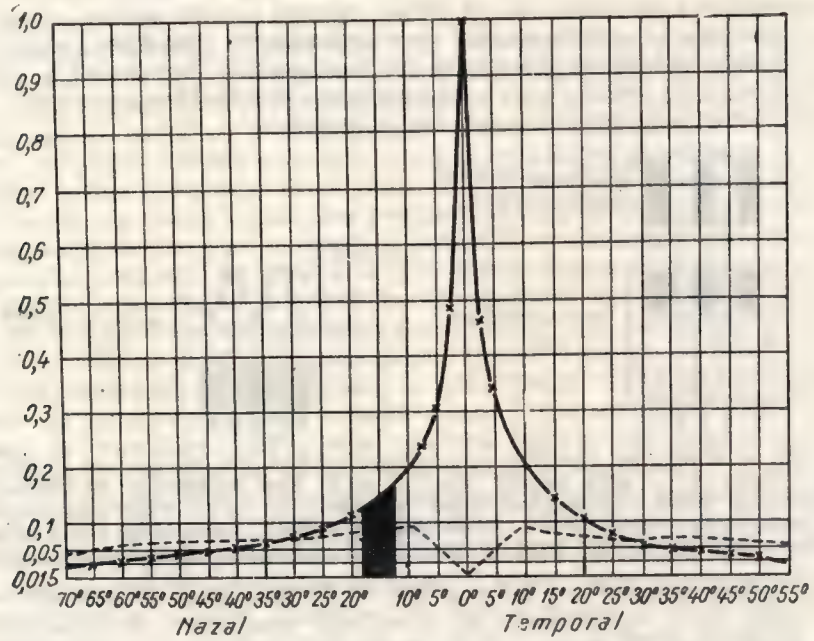


Fig. 271. — Curba acuităţii vizuale relative în cîmpurile centrale şi periferice ale retinei. Linia continuă reprezintă acuitatea vederii cu ajutorul conurilor (ochi adaptat la lumină) şi linia punctată reprezintă acuitatea vederii cu ajutorul bastonaşelor (aproximativă). Suprafaţa întunecată reprezintă pata oarbă. (După Wertheim, *Z. Psychol.*, 1894, 7 : 177).

taliu etc. Scăderea în acuitate, trecînd de la fovee spre periferie, este destul de abruptă (fig. 271). Considerînd acuitatea vizuală a foveei egală cu 1, acuitatea la nivelul marginii maculei (2,5°) a scăzut la jumătate ; la 7,5° distanţă de fovee, ea este egală cu 1/4, iar la periferia extremă este de numai 1/40. Această curbă, greu de caracterizat, tinde să devină o linie dreaptă, dacă este înregistrată ca unghiul minim de separare, ca în fig. 272 [31] ; cel puţin doi factori acţionează pentru a produce acest rezultat. Conurile extrafoveale au diametrul mai mare şi sînt mai puţin numeroase pe unitate de suprafaţă, fiind „diluate" de bastonaşe. În al doilea rînd, numărul de conuri care converg pe o singură celulă ganglionară este mai mare la periferie decît în zonele centrale ; aşa cum se vede în fig. 273, acuitatea vizuală scade mai rapid decît distanţa dintre conuri. Pe de altă parte, separarea celulelor ganglionare în minute de unghi vizual, trasată

în raport cu gradele de excentricitate, formează o linie dreaptă. Acest fapt confirmă deducţiile făcute pe baza fig. 273.

Figura 272 arată de asemenea diferenţa marcată care există între acuităţile vizuale ale mecanismelor conurilor şi bastonaşelor. În cazul unei

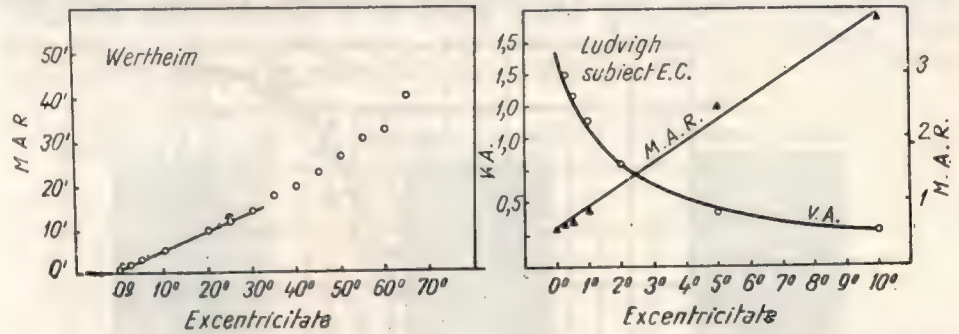


Fig. 272. — Stînga: grafic arătînd apropierea de o linie dreaptă cînd datele din fig. 271 sînt înregistrate ca unghiul minim de separare. *Dreapta:* grafic reprezentînd datele obţinute de Ludwigh pentru a arăta valoarea de exprimare a acuităţii vizuale ca unghiul minim de rezoluţie. (După Weymouth, *Amer. J. Ophtal.*, 1958, *46*: 102).

lumini care se află sub pragul conurilor, foveea posedă acuitatea vizuală cea mai redusă. În antrenarea pentru vederea în timpul nopţii, observatorii sînt învăţaţi să utilizeze regiunile parafoveale ale retinei. Acuitatea vederii

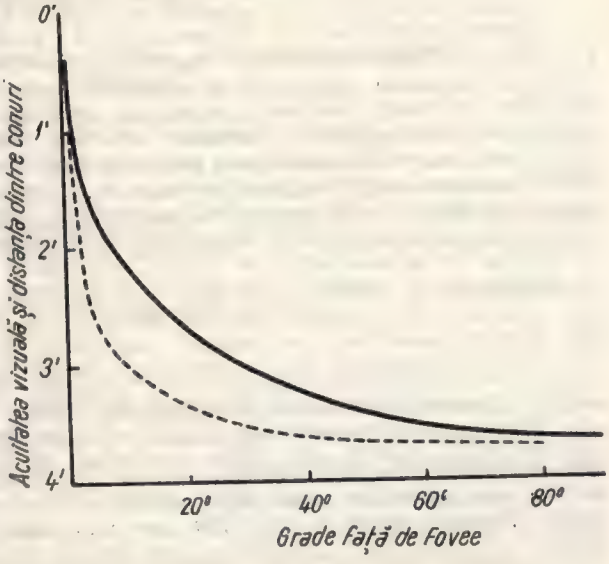


Fig. 273. — Compararea acuităţii vizuale şi a densităţii conurilor pentru porţiunile centrale şi periferice ale retinei. Linia punctată arată acuitatea vizuală în minute de unghi vizual. De notat că, cu cît este mai joasă curba, cu atît este mai mare minimul separabil. Linia groasă indică gradientul conurilor retinei în raport cu distanţa dintre conuri pentru periferie şi lăţimea conurilor pentru ariile lipsite de bastonaşe, înregistrate pe aceeaşi ordonată ca acuitatea vizuală. Faptul că curbele nu corespund constituie o dovadă că alţi factori decît densitatea şi diametrul conurilor determină minimul separabil. (După Polyak, *The retina*, Chicago, University of Chicago Press, 1941).

cu ajutorul bastonaşelor creşte pe parcurs de 10°, datorită proporţiei crescînde a bastonaşelor. Vederea nocturnă cu ajutorul bastonaşelor este mai redusă decît vederea diurnă cu ajutorul conurilor în cadrul unei zone de

30° din jurul foveei, nu din cauză că bastonaşele sînt „diluate" de conurile inactive, dar pentru că multe bastonaşe converg în ultimă instanţă spre o singură celulă ganglionară. Aceasta reprezintă o a doua indicaţie că numărul de „linii" existente pentru a transporta informaţiile spre creier, ca şi granulaţia anatomică a elementelor receptoare, prezintă importanţă.

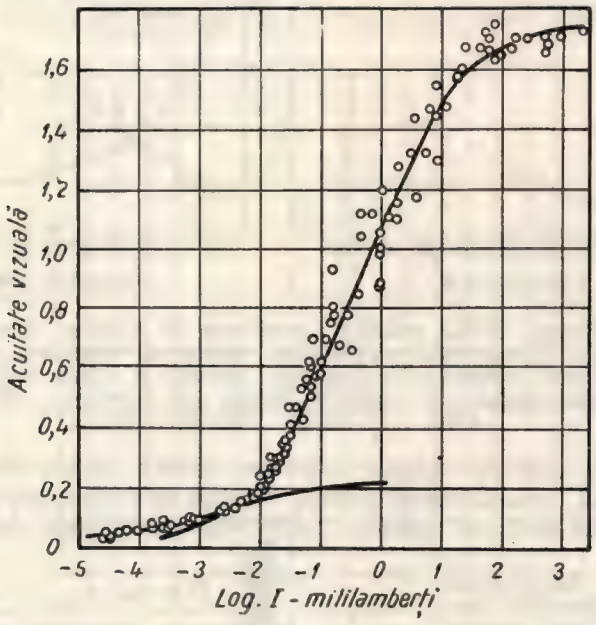


Fig. 274. — Curbe care arată legătura dintre acuitatea vizuală şi nivelul de iluminat. Cercurile reprezintă determinările experimentale ale acuităţii vizuale, efectuate de König (reciproca minimului separabil pe ordonată), pentru o mare varietate de intensităţi de iluminat *(abscisa)*. Două linii continue, una pentru bastonaşe *(cea inferioară)* şi una pentru conuri *(cea superioară)* arată cum poate reuşi adaptarea unei integrale normale de probabilitate la aceste date. Pe baza teoriei lui Hecht, curba reprezintă numărul de unităţi receptoare ale căror prag este atins printr-o anumită intensitate de iluminat, pragurile receptorilor fiind distribuite în concordanţă cu curba normală a probabilităţii. (După Hecht, *A. Handbook of general experimental psychology*, C. Murchison, ed. Worcester, Clark University Press, 1934).

Granulaţia funcţională şi vederea conturului. Hecht explică efectul obişnuit al iluminatului asupra acuităţii vizuale în termeni de „granulaţie retiniană funcţională". El presupune că pragurile conurilor sînt distribuite în conformitate cu o curbă de frecvenţă normală, ca şi înălţimile sau greutăţile indivizilor. Integrînd * o astfel de curbă, se obţine linia în formă de S din fig. 274, iar concordanţa dintre curba teoretică şi datele experimentale justifică această presupunere.

* Aceasta se poate efectua din punct de vedere grafic, adăugînd conurile cu prag scăzut celor următoare cu pragul cel mai scăzut pentru a obţine cea de a doua parte de pe curbă, şi aşa mai departe pentru fiecare categorie.

Figura 275 arată de ce un iluminat slab are ca rezultat perceperea unor contururi șterse. Pentru ușurarea ilustrării, se adoptă teoria lui Hecht cu privire la pragurile conurilor. Cercurile reprezintă granulația anatomică a retinei; cercurile pline reprezintă conurile active la niveluri de iluminat succesiv crescute: *A*, *B* și *C*. Linia verticală centrală demarchează o umbră proiectată asupra retinei de un obiect negru; linia continuă reprezintă limita dintre conurile luminate și cele umbrite. Se obține o delimitare din ce în ce mai precisă pe măsură ce sînt disponibile mai multe conuri active

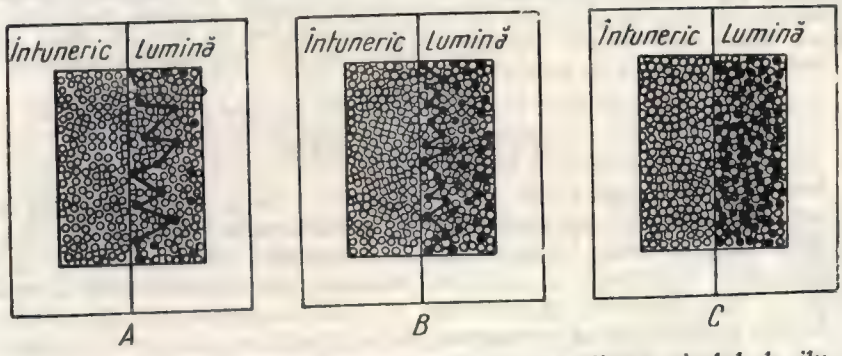


Fig. 275. — Diagrame care ilustrează legătura dintre nivelul de iluminare și perceperea contururilor. A, B, C — reprezintă niveluri crescînde de iluminare în partea dreaptă a cîmpului, partea stîngă fiind situată în umbra unui obiect. Cercurile pline reprezintă unitățile active, iar cercurile goale, unitățile inactive, bastonașe și conuri, celule ganglionare retiniene sau celule de cortex striat. Dacă sînt active multe unități, conturul este destul de bine delimitat, dar cînd numai cîteva unități sînt active, conturul este șters. Aceeași diagramă servește pentru a compara vederea de contur a regiunilor periferică (*A*), intermediară (*B*) și maculară (*C*) ale retinei, cercurile pline reprezentînd conuri active, iar cercurile goale bastonașe inactive.

pentru a „trasa" conturul, care este deci cel mai precis în cazul unui iluminat intens. (Aceeași diagramă ilustrează de asemenea diferența în ceea ce privește vederea de contur între regiunile periferică *(A)*, paracentrală *(B)* și centrală *(C)* ale retinei, în condițiile unui iluminat intens, cercurile goale reprezentînd în acest caz bastonașele (inactive), iar cercurile pline conurile.

Testele clinice ale acuității vizuale. Acuitatea vizuală se determină de obicei cu ajutorul scării vizuale obișnuite, în care literele fiecărui rînd sînt mai mici decît cele din rîndul precedent. Tabelul este totdeauna potrivit din punctul virtual de distanță al vederii (6 m sau 20 de „picioare"), astfel încît acomodarea nu este necesară. Numărul de la sfîrșitul fiecărui rînd de litere reprezintă distanța la care o literă întreagă de dimensiunea constatată pentru acel rînd subîntinde un unghi de 5′ pe retină, iar fiecare linie a literei subîntinde un unghi vizual de 1′. La elaborarea scării sale, Snellen (1876) a considerat că componentele unei litere trebuie separate printr-o distanță egală cu minimul separabil pentru litera respectivă, pentru a putea fi percepute cu ochiul normal. Situația este însă mai complexă. De exemplu, literele diferă considerabil în ceea ce privește lizibilitatea; dacă B, litera care se distinge cel mai greu, este considerată egală cu 1, G și H îi urmează imediat, fiind egale cu 0,92, în timp ce L este litera care poate fi cel mai ușor distinsă, fiind de 0,71. Deficiențele testului par să se compenseze însă reciproc, iar testul este foarte adecvat scopului. Scara trebuie să fie bine luminată; fiecare ochi va fi testat separat.

Dacă la distanța de 6 metri individul citește literele din linia marcată cu 6 metri, acuitatea vizuală este evaluată ca fiind 6/6 și este considerată normală. Dacă o persoană poate citi numai linia marcată cu 30 (pe care un ochi normal o poate citi la distanța de 30 metri), acuitatea sa vizuală este evaluată la 6/30. Sînt prevăzute și rînduri de litere-test mai mici decît rîndul 6/6. Astfel de marcări presupun că persoana respectivă are o acuitate vizuală care depășește normalul și *nu înseamnă că individul este hipermetrop.* După cum s-a arătat în capitolul precedent, un hipermetrop nu vede mai bine la distanță decît un emetrop, dar acomodarea este mai puțin necesară cînd obiectele se află la distanță. A reduce acuitatea vizuală la o fracțiune spunînd că o persoană cu o vedere de 6/12 are o acuitate vizuală normală în proporție de 50%, este ca și cum s-ar spune că o temperatură de 80° este de două ori mai fierbinte decît una de 40°. În unele scări vizuale Snellen, rîndurile de litere sînt notate în procentaj de vedere eficientă.

Vederea colorată

Senzațiile de culoare sau de nuanță care rezultă din stimularea retinei cu ajutorul lungimilor de undă succesive ale spectrului vizual și culoarea *extraspectrală,* purpura, formează *seria cromatică.* Este paradoxal că seria nuanțelor albe și cenușii — care în vorbirea obișnuită denotă o lipsă de culoare — este considerată o formă a vederii colorate, *seria acromatică.*

Seriile acromatică și cromatică. Obiectele care reflectă în ochiul nostru toate razele vizibile ale luminii solare ne dau o senzație de culoare albă. Culoarea neagră, dimpotrivă, este senzația produsă de lipsa de lumină. Pentru a vedea culoarea neagră, trebuie să avem o retină. În regiunea petei oarbe, un individ nu vede negru, ci nu vede nimic. Astfel nu este imposibil ca culoarea neagră să fie o senzație legată de o anumită activitate retiniană.

În seria cromatică pot fi decelate multe culori diferite (nuanțe din punct de vedere tehnic) — unii observatori semnalează 160 de astfel de nuanțe. În general, noi dăm nume specifice numai acelora care reprezintă senzații distincte. Lungimile de undă de limitare (mμ) ale culorilor obișnuite sînt: roșu, 723-647; oranj, 647-585; galben, 585-575; verde, 575-492; albastru, 492-455; indigo, 455-424; violet, 424-397.

Saturația culorilor. Termenul de „saturație" reprezintă cantitatea de culoare sau absența de diluare de către senzația de alb. „Nuanțe palide sau pastelate" reprezintă denumirea netehnică pentru culorile nesaturate. Totuși nici chiar lumina monocromatică nu produce o culoare complet liberă de senzația de alb, deoarece razele monocromatice dau naștere proceselor retiniene care stau atît la baza culorii albe, cît și a propriei sale culori speciale (vezi mai jos).

Legile vederii colorate. Există un număr de legi pe care orice teorie cu privire la vederea colorată trebuie să le explice. Unele din acestea sînt mai mult de domeniul psihologiei decît al fiziologiei. De aceea trebuie să ne mulțumim cu o enumerare succintă a principalelor legi ale vederii colorate.

1) *Amestecul sau fuziunea culorilor.* Cînd două sau mai multe lungimi de undă cad asupra aceleiași arii retiniene, senzația care rezultă este de obicei foarte diferită de aceea provocată de lungimi de undă individuale. 2) *Culori primare.* Experiențele de fuziune a culorilor arată că din spectru pot fi alese trei lungimi de undă, una de la extremitatea roșie, una de la extremitatea albastră și una din mijloc ale căror combinații în diferite proporții vor da o senzație de alb, de o nuanță de culoare intermediară sau de purpură extraspectrală (obținută prin amestecarea celor două extremități ale spectrului). Aceste trei lungimi de undă sînt de obicei desemnate ca culori primare*.

* Există multe combinații ale celor trei lungimi de undă cu care poate fi egalizat spectrul.

3) *Culori complementare.* Pentru fiecare culoare există un complement care se combină cu ea pentru a da culoarea albă. Deoarece culorile spectrului diferă ca saturaţie, vor fi necesare intensităţi foarte diferite. Culorile care sînt mai apropiate unele de altele în seria spectrală decît culorile complementare dau după fuziunea lor o culoare intermediară. Astfel, roşul şi galbenul dau prin fuziune culoarea portocalie. Culorile despărţite printr-o distanţă mai mare decît aceea dintre culorile complementare dau o nuanţă oarecare de purpură. 4) *Postimagini.* După ce o persoană încetează să privească o culoare, s-ar putea ca ea să continue să o vadă un scurt timp (postimagine pozitivă) sau poate vedea culoarea sa complementară (postimagine negativă). Acesta este un fenomen retinian. 5) *Contrastele de culori.* Dacă o bucată de hîrtie albastră este aşezată pe o hîrtie galbenă, culoarea fiecăreia din ele va fi mai accentuată — acesta fiind contrastul de culoare.

Teoriile asupra vederii colorate. Au fost elaborate multe teorii pentru explicarea vederii colorate. Nici una din acestea însă nu lămureşte pe deplin problema. Cea mai veche şi cea mai simplă teorie este aceea a lui Young şi Helmholtz.

Teoria Young-Helmholtz. Enunţată de Thomas Young [32] în 1801 şi modificată mai tîrziu de Helmholtz, această teorie emite ipoteza existenţei a trei senzaţi colorate fundamentale: roşu, verde şi violet. Corespunzătoare acestora sînt trei clase de conuri, care conţin trei substanţe fotochimice diferite. Descompunerea fiecăreia din aceste substanţe stimulează diferite fibre nervoase şi impulsurile sînt conduse la diferite sisteme de celule nervoase din cortexul vizual. De aceea teoria presupune existenţa unor fibre nervoase specifice şi a unor celule corticale specifice, corespunzînd respectiv substanţelor fotochimice roşii, verzi şi violete *.

Cînd aceste trei tipuri de conuri sînt excitate în mod egal, rezultă o senzaţie de alb. Toate celelalte senzaţii de culoare, inclusiv galbenul, sînt compuse prin stimularea combinată a celor trei receptori în proporţii diferite. Se presupune de asemenea că asupra fiecărei substanţe fotochimice acţionează într-un grad oarecare toate razele vizibile ale spectrului, dar că razele cu lungime de undă mare de la extremitatea roşie a spectrului acţionează cel mai puternic asupra substanţei roşii etc.

Teoria lui Helmholtz este în concordanţă cu teoria energiilor nervoase specifice, deoarece fiecare substanţă fotochimică serveşte pur şi simplu la excitarea unei fibre nervoase, iar calitatea senzaţiei provocate este în funcţie de terminaţia acestei fibre în creier.

Postimaginile negative sînt explicate în felul următor: dacă privim fix un obiect de culoare verde, se exercită o acţiune în mod special asupra substanţei fotochimice corespunzătoare. Dacă aceleaşi conuri sînt apoi expuse la lumina albă, substanţa roşie şi cea violetă, asupra cărora s-a exercitat anterior o acţiune mai redusă, răspund acum în proporţie mai mare la lumina albă, iar postimaginea va avea o culoare roşu-violetă, adică purpurie. S-au ridicat multe obiecţii împotriva teoriei Young-Helmholtz. Această teorie nu reuşeşte să explice unele din fenomenele subiective ale vederii colorate la persoanele normale şi la cele cu cecitate pentru culori şi totodată nu lămureşte de ce la periferie galbenul, iar mai departe albul sau cenuşiul, sînt percepute în zone care altfel nu percep culorile. În sfîrşit, datele neurofiziologice şi anatomice recente arată că teoria este prea simplificată.

---

* Ipoteza lui Helmholtz privind reprezentarea pe zone a culorii în scoarţa cerebrală s-a dovedit a fi nejustificată. LeGros Clark a făcut însă interesanta sugestie că cele trei straturi ale corpului geniculat lateral sînt în legătură cu cei trei receptori menţionaţi în teoria tricromatică.

Receptorii specifici de culoare. În trecut, numărul receptorilor de culoare ipotetici şi sensibilitatea lor faţă de lungimile de undă au fost deduse în special din experienţe tehnice făcute cu amestecul de culori. Granit [8] a reuşit, cu ajutorul unor microelectrozi, să înregistreze impulsuri din celule ganglionare izolate din retina mamiferelor. În felul acesta a fost determinată

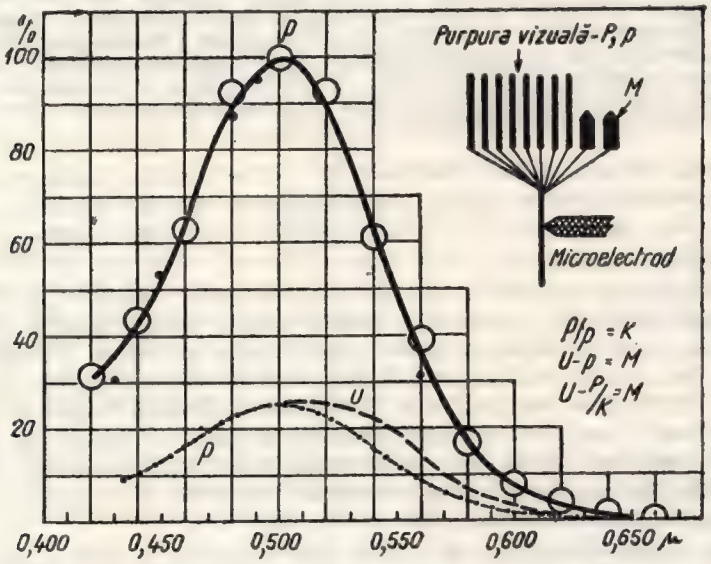


Fig. 276. — Curba sensibilităţii medii (cercurile mari) a receptorilor conectaţi cu o celulă ganglionară izolată a retinei de pisică, în cazul adaptării la întuneric. Punctele negre reprezintă curba lui Lythgoe pentru absorbţia luminii de către purpura vizuală. *U* este curba obţinută experimental, din care se scade curba *P* de o mărime adecvată *(p)*, pentru a se obţine sensibilitatea receptorilor de culoare specifici. (Din Granit, *J. Neurophysiol.*, 1954, *8*: 195).

cantitatea minimă de lumină de diferite lungimi de undă, adecvată pentru descărcarea celulei ganglionare, adică curba de vizibilitate pentru o singură unitate retiniană funcţională. Toate unităţile studiate au prezentat o sensibilitate faţă de gama largă de lungimi de undă. Curba de sensibilitate obţinută la ochiul adaptat la întuneric a fost într-o strînsă concordanţă cu curba de absorbţie a purpurii vizuale (fig. 276). În condiţiile adaptării la lumină, a fost obţinută o curbă asemănătoare curbei de vizibilitate fotopică. Polyak a arătat că atît bastonaşele, cît şi conurile converg prin celulele bipolare în aceeaşi celulă ganglionară. Deplasarea de la curba scotopică la cea fotopică înseamnă, probabil, că bastonaşele încetează să funcţioneze la intensităţi care stimulează conurile. Granit a dat acestui răspuns denumirea de *răspuns dominator scotopic şi fotopic.* Răspunsul conştient este probabil acromatic.

Pe lîngă aceste răspunsuri dominante, unele unităţi din ochiul adaptat la lumină răspund la o gamă *îngustă* de lungimi de undă. Acesta este răspunsul *modulator;* el poate reprezenta activitatea conurilor individuale.

Curbele de sensibilitate tind să difere uşor între ele, dar se încadrează în trei grupe (fig. 277): roşu galben (580—700 mμ), verde (520—540 mμ) şi albastru (450—570 mμ). Curba de vizibilitate reconstruită pe baza acestor curbe este într-o concordanţă satisfăcătoare cu aceea a ochiului uman. Această dovadă directă arată deci că teoria trireceptoare a lui Helmholtz

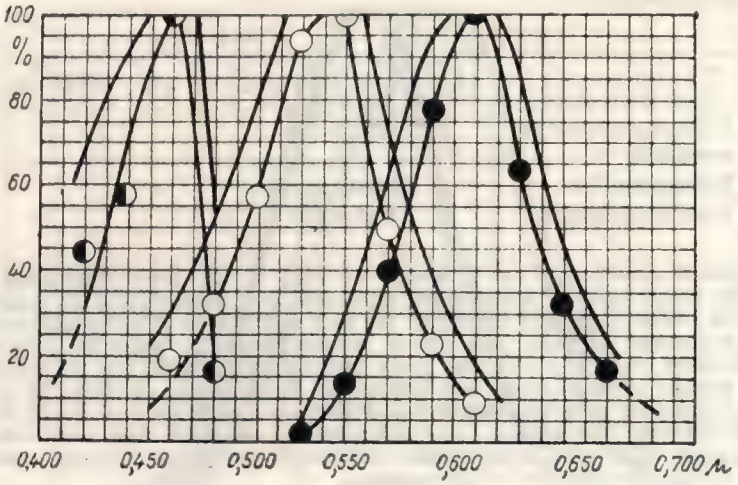


Fig. 277. — Curbe de sensibilitate pentru receptorii de culoare pentru albastru (stînga), verde (mijloc) şi roşu (dreapta). Acestea au fost obţinute prin adaptarea selectivă şi prin trasarea curbelor medii ale mai multor receptori individuali, care au variat faţă de nivelul mediu cu valoarea indicată de contururile superioare. (Din Granit, *J. Neurophysiol.*, 1954, *8*: 195).

poate fi reală în sensul statistic al încadrării conurilor în trei grupe, în interiorul cărora receptorii sînt similari, deşi nu identici, ca sensibilitate. Aparent, multe celule ganglionare se descarcă faţă de mai mulţi receptori, fiecare fiind sensibil faţă de o gamă îngustă, şi aceştia la un loc conferă celulei ganglionare o curbă de sensibilitate (vizibilitate) identică aceleia a întregului ochi. Astfel de unităţi, care sînt numeroase, dau probabil naştere unei senzaţii de alb. Alte celule ganglionare, conectate cu receptori izolaţi, servesc la discriminarea culorilor.

Corelaţii clinice; cecitate pentru culori şi anomaliile vederii colorate. Descoperirea cecităţii pentru culori (1794) se datoreşte chimistului şi fizicianului englez John Dalton (care a enunţat legea gazelor), care el însuşi „nu vedea culorile".

Clasificarea cecităţii pentru culori. Clasificarea convenţională a cecităţii pentru culori a fost făcută pe baza teoriei Young-Helmholtz despre cei trei receptori specifici, cecitatea pentru culori fiind pusă pe seama modificării unuia din aceşti receptori. Defectele vederii colorate nu mai sînt descrise în termeni de cecitate pentru roşu, verde şi violet, deoarece, de exemplu, la persoanele pe care Helmholtz le considera ca prezentînd cecitate pentru roşu, exista în realitate o cecitate pentru roşu şi verde. Aceste persoane văd spectrul ca fiind galben şi albastru. În locul

acestei clasificări sînt utilizate categoriile sugerate de von Kries : protanopia, deuteranopia şi tritanopia, implicînd pur şi simplu un defect al primului *(protos)*, al celui de-al doilea *(deuteros)* sau al celui de-al treilea *(tritos)* receptor. Sufixele „anomalie" şi „anopie" marchează deosebirea dintre vederea colorată redusă şi cecitatea pentru culori. Clasificarea convenţională este următoarea :

I. Tricromatici	II. Bicromatici	III. Monocromatici
1. Vedere cromatică normală	1. Protanopie	
2. Protanomalie	2. Deuteranopie	
3. Deuteranomalie	3. Tritanopie	

Această clasificare, ca şi teoria înrudită a lui Young-Helmholtz, caracterizează în mod adecvat fenomenele obiective ale amestecului de culori la persoanele cu cecitate pentru culori şi nu este menită să descrie aspectul spectrului. Tricromaticii normali sau cu o vedere colorată slabă au nevoie de trei culori primare pentru a echivala toate culorile spectrului, dar ei utilizează culorile din părţile roşii şi verzi ale spectrului în proporţii diferite. În „egalizarea" nuanţelor galbene prin amestecul lungimilor de undă roşii şi verzi, ei utilizează proporţii diferite ; persoanele cu protanomalie necesită mai mult roşu, iar cei cu deuteranomalie mai mult verde. Defectul lor poate fi uşor sau poate fi aproape tot atît de grav ca în bicromatism.

Bicromaticii sînt numiţi astfel, deoarece ei pot „egaliza" spectrul cu numai două culori primare, şi anume roşu şi albastru pentru deuteranopie şi verde şi albastru pentru protanopie. Aceste două stări sînt considerate a fi sisteme de reducere reprezentînd pierderea unuia din cei trei receptori de culoare descrişi de Young-Helmholtz. Tritanopia este o formă extrem de rară de cecitate pentru culori, în care o lungime de undă de la extremitatea lungă şi una de la mijlocul spectrului sînt suficiente pentru a dubla spectrul. Monocromaticii dublează spectrul cu ajutorul unei singure lungimi de undă, prin ajustarea intensităţii acesteia. Aparent sînt văzute numai gradaţiile de lumină şi întuneric.

Luminozitatea spectrului în cecitatea pentru culori. Pentru persoanele cu deuteranopie-deuteranomalie, luminozitatea spectrului (curba vizibilităţii) este virtual normală (fig. 278) ; pentru persoanele cu protanopie-protanomalie, luminozitatea spectrului este net anormală, spectrul fiind scurtat. Lungimile de undă mai lungi (roşii) nici nu sînt apreciate ca lumină ; este ca şi cum ele nu ar ajunge la retină. Acest fapt explică de ce o persoană cu protanopie poate confunda roşu cu negru şi apare la o înmormîntare purtînd o cravată roşie. Punctul la care spectrul pare cel mai luminos este deplasat de la 552 mμ pînă la aproximativ 540 mμ. Nu există nici o formă intermediară între protanopie şi vederea normală (fig. 278), iar curbele de vizibilitate pentru persoanele cu protanopie şi cele cu protanomalie sînt identice. Pentru această stare a fost sugerat termenul de *scoteritros*. Curba de vizibilitate a persoanelor cu deuteranopie nu prezintă o astfel de anomalie; ea este deci o formă de cecitate pentru culori pură, în timp ce protanopia este o cecitate *pentru culori plus pentru lumină.*

Confuzia culorilor. Persoanele cu cecitate pentru culori sînt satisfăcute de aspectul lumii lor vizuale, ele denumesc rareori greşit un obiect colorat sau chiar o culoare şi deseori descoperă cu întîrziere anomalia lor. Ei îşi dau seama de defectul lor în primul rînd prin faptul că confundă

anumite culori şi testele de vedere colorată se bazează pe astfel de confuzii. Persoanele cu protanomalie şi deuteranomalie au dificultăţi în a distinge intervalul roşu-verde, iar indivizii cu tritanomalie au dificultăţi în a distinge intervalul albastru-galben; bicromaticii nu reuşesc de loc să le distingă.

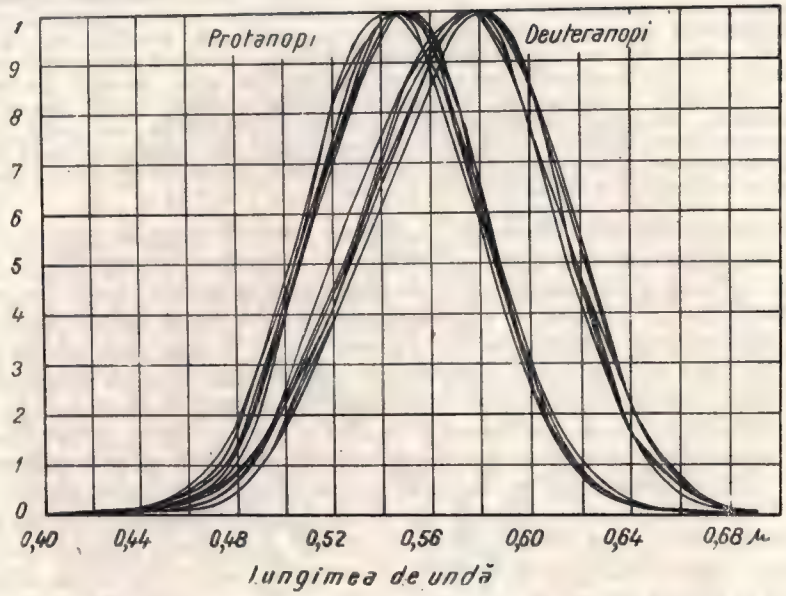


Fig. 278. — Curbele de vizibilitate la 6 persoane cu protanopie şi la 6 cu deuteranopie. Curbele sînt ajustate la aceeaşi înălţime. De observat asemănarea curbelor în cadrul fiecărei grupe şi faptul că nu există cazuri intermediare. Curbele pentru persoanele cu deuteranopie sînt foarte asemănătoare acelora pentru persoanele cu vederea colorată normală (cf. fig. 258); dar o bandă de lungimi de unde lungi (roşii), în mod normal vizibilă, nu poate fi văzută sau este văzută foarte slab de persoanele cu protanopie, la care punctul de intensitate luminoasă maximă este deplasat spre undele scurte. (După *Spec. Rep. Ser. med. Res. Council*, 1935, *200*: 58).

Fenomene subiective [11, 30]. Cum văd spectrul persoanele cu cecitate pentru culori? Pentru cei cu vedere bicromatică, protanopie şi deuteranopie, spectrul este împărţit în două jumătăţi de o bandă de culoare cenuşie în zona lungimilor de undă de 493 pînă la 497 mμ (verzui-albastru), aşa-numitul punct neutru, deasupra căruia toate lungimile de undă par galbene şi dedesubtul cărora toate lungimile de undă par albastre. Culorile cîştigă în saturaţie după ce trec de punctul neutru. Dalton a descris spectrul după cum urmează: „Galbenul meu cuprinde roşul, portocaliul, galbenul şi verdele altora; însă albastrul şi purpuriul (albastru închis?) meu coincid cu al lor". Puţinele cazuri de vedere colorată monooculară care au fost examinate confirmă această descriere a spectrului. De asemenea confuzia culorilor la deuteranopi şi protanopi nu prezintă decît o diferenţă foarte mică. Din punctul de vedere al experienţei lor subiective, atît cei cu protanopie, cît şi cei cu deuteranopie prezintă cecitate pentru roşu-verde,

dar într-un mod uşor diferit. Protanopia se caracterizează printr-o scurtare a spectrului şi o luminozitate diminuată a lungimilor de unde mai lungi (roşii).

De ce spectrul apare ca fiind constituit din galben şi albastru mai curînd decît din verde şi albastru şi din roşu şi albastru ? În protanopie, „receptorul pentru roşu" este presupus a avea aceeaşi sensibilitate pentru lungimi de unde ca şi „receptorul pentru verde", dar reţine nemodificate reacţiile sale centrale „roşii". De aceea nici verdele şi nici roşul nu sînt vreodată percepute separat, receptorii lor fiind totdeauna excitaţi împreună, de unde rezultă un amestec de culori. Spectrul corespunzînd întregului interval roşu şi verde apare galben sau portocaliu, nuanţele rezultînd din amestecul lungimilor de undă roşii şi verzi. Deuteranopia poate consta dintr-o modificare a conului în mod normal foarte sensibil faţă de lungimea de undă verde, astfel încît acesta prezintă aceeaşi sensibilitate ca şi conul sensibil la roşu.

Clasificate pe baza etiologiei, defectele vederii colorate pot fi : 1) dobîndite, datorite unei varietăţi de tulburări retiniene, cerebrale, de sistem şi toxice, inclusiv avitaminoze sau 2) congenitale, datorite lipsei congenitale a unui mecanism vital pentru vederea colorată. Cecitatea pentru roşu-verde, precum şi acuitatea vizuală redusă pentru aceste culori, sînt strîns legate de sexe. Pe baza unui studiu, acest deficit este prezent într-un oarecare grad la 8% băieţi şi 0,5% fete. El se transmite de la tată la nepot prin intermediul unei fiice. Se presupune că incidenţa mai scăzută printre persoanele de sex feminin se datoreşte necesităţii ca deficitul să fie transmis de la ambii părinţi pentru a se manifesta. Cecitatea completă pentru culori pare să fie moştenită ca o simplă trăsătură recesivă. Dificultatea de percepere a albastrului şi galbenului este de obicei dobîndită ; prea puţini indivizi născuţi cu această formă au fost descoperiţi, pentru a putea afla ceva cu privire la geneza sa.

Testele cecităţii pentru culori. În scopul explicării principiilor respective, cel mai simplu dintre numeroasele teste pentru vederea colorată este acela al lui Holmgren. Se utilizează un număr de fire de lînă şi se aleg trei culori standard : standard I, un fir de lînă de un verde pur, deschis, care nu trebuie să încline spre galben-verde ; standard II, un fir de lînă de culoare roşie-roz (magenta) ; şi standard III, un fir de lînă de un roşu aprins. I se dă subiectului firul de lînă I şi el este rugat să aleagă repede dintr-un mănunchi de fire de lînă asortat colorate, pe cele care au aproximativ aceeaşi culoare. Pentru persoanele bicromatice firul de lînă test va apărea ca fiind de culoare cenuşie cu o umbră galbenă sau albastră şi de aceea ele vor alege nu numai firele verzi, dar şi pe cele cenuşii sau cenuşii albastre. Pentru a se stabili dacă este vorba de protanopie sau deuteranopie, pot fi utilizate apoi firele standard II şi III.

În cazul firului standard II (roşu-roz), o persoană cu protanopie va alege, pe lîngă toate firele purpurii, şi pe cele albastre sau violete ; cei cu deuteranopie vor alege ca „culori de confuzie" numai firele verzi şi cenuşii.

În cazul firului standard III (roşu), o persoană cu protanopie va alege ca culori de confuzie firele verzi, cenuşii sau cafenii mai puţin luminoase decît culoarea standard, iar o persoană cu deuteranopie va alege firele verzi, cenuşii sau cafenii mai luminoase decît firul standard.

Al doilea test folosit în mod curent pentru vederea colorată îl constituie diagramele pseudoizocromatice ale lui Ishihara sau o altă versiune a lui Stilling (1876). Acest test, cunoscut în mod curent şi sub numele de testul „degetului ascuns", constă dintr-o carte cu planşe ce conţin pete colo-

rate, situate într-un cîmp care este alcătuit din pete ale culorii de confuzie (fig. 279). Se folosesc pete de diferite nuanţe, deoarece luminozitatea anumitor nuanţe este modificată de devierile de culoare. La elaborarea testelor iniţiale, Stilling a fost condus în alegerea culorilor de un pictor cu cecitate pentru roşu-verde şi de un profesor de şcoală cu cecitate pentru albastru-galben. În testul Ishihara, un număr este văzut de ochiul normal şi

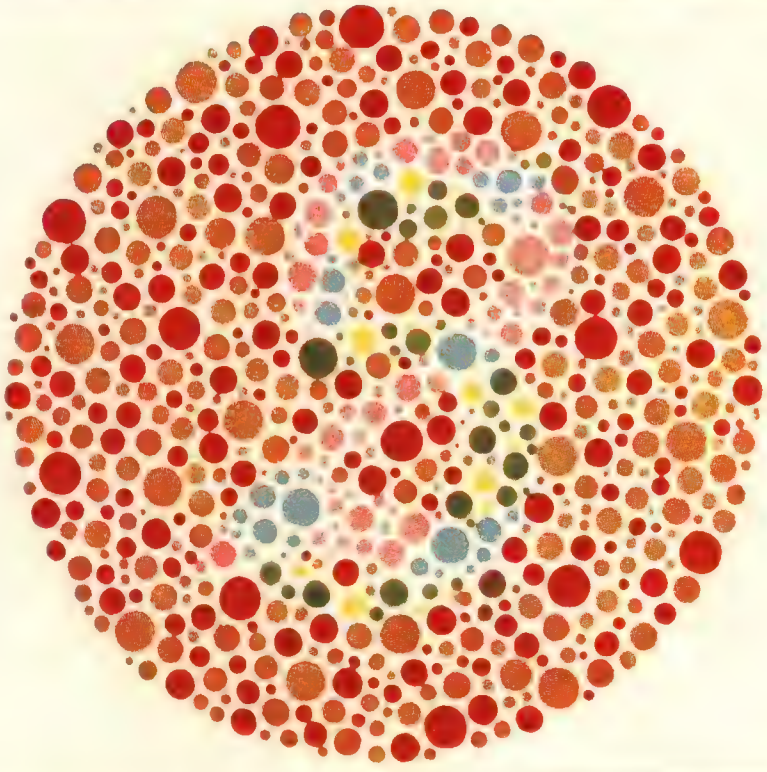


Fig. 279. — Diagrama cifrelor ascunse pentru detectarea acromatopsiei. Ochiul normal vede cifra 5, ochiul acromatopsic vede cifra 2. (Copiată cu permisiune din : Ishihara, *Series of plates designed as tests for color blindness*, Tokyo, Kanehara & Co., 1920).

un altul de ochiul cu o vedere colorată redusă. Printr-o alegere adecvată a culorilor şi a nivelurilor de crome, testul poate deveni un mijloc de diagnostic calitativ şi cantitativ.

BIBLIOGRAFIE

1. BARLOW H. B. — *J. Physiol.*, 1953, *119* : 58 ; 69.
2. BARLOW H. B., FITZHUGH R. şi KUFFLER S. W. — *J. Physiol.*, 1957, *137* : 338.
3. BROWN K. şi WIESEL T. N. — *Amer. J. Ophtal.*, 1953, *46* (No. 3, Pt. 2) : 91.
4. CAMPBELL F. W. şi RUSHTON W. A. H. — *J. Physiol.*, 1955, *130* : 131.

5. CREED R. S. şi RUCH T. C. — *J. Physiol.*, 1932, *74* : 407.
6. DITCHBURN R. W. şi GINSBORG B. I. — *J. Physiol.*, 1939, *119* : 1.
7. GRAHAM C. H. şi GRANIT R. — *Amer. J. Physiol.*, 1931, *98* : 664.
8. GRANIT R. — *J. Neurophysiol.*, 1954, *8* : 195 şi *Nature (Lond.)*, 1943, *151* : 11.
9. GRANIT R. — *Receptors and sensory reception*, New Haven, Yale University Press, 1955.
10. HARTLINE H. K. şi RATLIFF F. — *J. gen. Physiol.*, 1958, *41* : 1049.
11. HECHT S. — p. 704 în *A handbook of general experimental psychology*, C. Murchison, ed. Worcester, Clark University Press, 1934.
12. HECHT S. — *Amer. Scientist*, 1944, *32* : 159, de asemenea p. 1 în *Visual mechanismus*, H. Kluver, ed. Lancaster, Pa., Jaques Cattell Press, 1942.
13. HECHT S., HAIG C. şi CHASE A. M. — *J. gen. Physiol.*, 1937, *20* : 831.
14. KUFFLER S. — *J. Neurophysiol.*, 1953, 16 : 37—68.
15. LUCKIESH M. şi MOSS F. K. — *The science of seeing*, New York, Van Nostrand Co., 1937.
16. McFARLAND R. A. şi EVANS J. N. — *Amer. J. Physiol.*, 1939, *127* : 37.
17. MILES W. R. — *Fed. Proc.*, 1943, *2* : 109.
18. POLYAK S. L. — *The retina*, Chicago, University of Chicago Press, 1941.
19. RATLIFF F. şi RIGGS L. A. — *J. exp. Psychol.*, 1950, *40* : 687.
20. RIGGS L. A., RATLIFF F., CORNSWEET J. C. şi CORNSWEET T. N. — *J. opt. Soc. Amer.*, 1953, *43* : 495.
21. RUSHTON W. A. H. — *Nature (Lond.)*, 1957, *179* : 571.
22. RUSHTON W. A. H. — *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1958, *74* : 291.
23. RUSHTON W. A. H., CAMPBELL F. W., HIGGINS W. A. şi BRINDLEY G. S. — *Optica acta*, 1955, *1* : 183.
24. WAGNER H. G. şi WOLBARSHT M. I. — *Amer. J. Ophtal.*, 1958, *46* : 46.
25. WALD G. — *J. gen. Physiol.*, 1935, *19* : 351.
26. WALD G. — p. 1658 în *Medical physics*, O. Glasser, ed. Chicago, Yearbook Publishers, 1044.
27. WALD G. — *Handbook of physiology*, 1959, *1* (1): 671.
28. WALD G. şi CLARK A. B. — *J. gen. Physiol.*, 1937, *21* : 93.
29. WALD G., HARPER P. V. Jr., GOODMAN H. C. şi KRIEGER H. P. — *J. gen. Physiol.*, 1942, *25* : 891.
30. WALIS G. L. — *The vertebrate eye and its adaptive radiation*, Bloomfield Hills, Mich., Cranbrook Institute of Science, 1942.
31. WEYMOUTH F. W. — *Amer. J. Opthal.*, 1958, *46* : 102.
32. YOUNG T. — *Phil. Trans.*, 1801, *92* : 12.

Capitolul al 20-lea

Vederea binoculară şi căile vizuale centrale

Theodore C. Ruch

Mişcările ochiului
Coordonarea muşchilor ochiului — strabismul

Cîmpurile vizuale şi vederea binoculară

Cîmpurile vizuale — perimetria
Vederea binoculară
Puncte corespondente
Suprimarea imaginilor vizuale
Rivalitatea binoculară
Judecăţi asupra aspectului spaţial şi adîncimii

Căile vizuale centrale

Retina, nervul optic şi chiasma
Corpii geniculaţi externi şi cortexul striat
Organizarea topografică a ariei vizuale
Semnificaţia funcţională a organizării topografice
„Cruţarea" maculei
Funcţia vizuală a ariei striate
Ariile 18 şi 19
Nivelurile superioare ale senzaţiei vizuale la om

Mecanismele dioptrice şi nervoase pentru vederea exactă în porţiunile centrale ale retinei devin mai utile prin asigurarea exercitării acestor arii pe obiecte care necesită o examinare precisă. Privirea poate fi mutată rapid dintr-un punct în altul sau poate fi fixată în mod continuu pe un singur amănunt. Pentru ca lumina ce provine de la un obiect să cadă totdeauna în fiecare ochi pe fovee, făcînd posibilă fuziunea imaginilor, sînt necesare două feluri de mişcări: 1) mişcări de convergenţă-divergenţă, care au loc atunci cînd ochii sînt fixaţi pe obiecte apropiate sau depărtate; 2) mişcări conjugate, în care ochii se mişcă în unison dintr-o parte în alta.

Mişcările ochiului. Fiecare glob ocular este mişcat de către şase muşchi striaţi extrinseci, inervaţi de trei nervi cranieni. Cu ajutorul acestor muşchi, globii oculari execută diferite mişcări care pot fi considerate în modul cel mai satisfăcător ca *rotaţii* ale globului ocular în jurul unor axe diferite.

Aceste axe sînt: 1) axa orizontală, care corespunde cu axa vizuală; 2) axa transversală; 3) axa verticală şi 4) axele oblice, adică toate axele de rotaţie care fac unghiuri oblice cu axa orizontală. Rotaţiile în jurul axelor oblice imprimă globilor oculari o mişcare oblică, în sus şi în jos. Contribuţia muşchilor individuali ai ochiului la producerea rotaţiei globului ocular în jurul diferitelor axe este arătată în fig. 280, care ilustrează căile traversate de axa vizuală, atunci cînd fiecare muşchi mişcă în mod separat globul ocular.

Ochii pot fi mişcaţi suficient de mult pentru a se fixa asupra obiectelor dintr-o arie circulară avînd un diametru echivalent cu 100° din un-

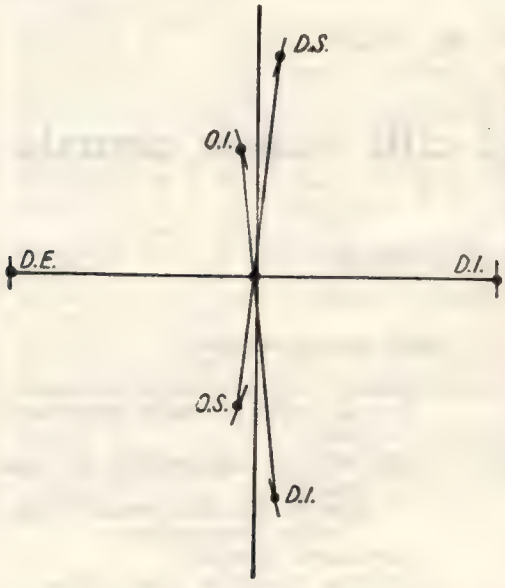


Fig. 280. — Diagrama lui Hering care arată acţiunile muşchilor individuali ai ochiului. Liniile care radiază din punctul de fixare primară arată calea care ar fi descrisă de către axa vizuală pe un ecran aşezat în faţa ochilor, atunci cînd ei sînt rotiţi prin acţiunea fiecărui muşchi separat. Linia scurtă, care trece prin extremitatea liniilor, reprezintă înclinaţia ochilor faţă de verticală, determinată de acţiunea fiecărui muşchi al ochiului în timpul executării unei mişcări. Prescurtări: *O.I.* şi *O.S.*, muşchii oblic inferior şi superior. *D.I.* şi *D.S.*, muşchii drept inferior şi superior. *D.E.* şi *D.I.*, muşchii drept extern şi intern. (Din Martin şi Weymouth, *Elements of physiology*, Philadelphia, Lea and Febiger, 1928).

ghiul vizual. Rotaţiile spre stînga şi spre dreapta sînt aproximativ egale ca mărime, dar mişcările verticale în sus sînt mai limitate (40°) decît mişcările verticale în jos (60°). Domeniul mişcărilor ochilor este testat cu un *ecran tangent* şi reprezintă un important semn diagnostic în neurologie.

În devierile conjugate, ochii se mişcă astfel ca axele vizuale ale ochilor să fie paralele sau să convergă într-un punct comun, dreptul intern al unui ochi acţionînd împreună cu dreptul extern al celuilalt ochi. În mişcările de convergenţă, drepţii interni ai celor doi ochi sînt asociaţi. În mod normal, este imposibil să se producă divergenţa axelor vizuale dincolo de liniile paralele. O mişcare de acest fel ar produce o vedere dublă nefolositoare (diplopie).

Muşchii intrinseci netezi şi extrinseci striaţi ai globului ocular şi ai pleoapelor sînt controlaţi de către un grup de nuclei concentraţi în jurul mezencefalului. Aceşti nuclei sînt strîns interconectaţi în vederea integrării activităţilor diferiţilor muşchi. Este asigurată activarea unui muşchi şi inhibiţia simultană a neuronilor motori care inervează muşchiul antagonist (inervaţie reciprocă). De asemenea este asigurată asocierea activităţii a doi

sau a mai multor mușchi. Chiar și o mișcare simplă în sus sau în jos necesită contracția a doi mușchi în unison. Lectura cere mișcări conjugate și o convergență ușoară. Mutarea privirii dintr-un punct îndepărtat într-unul apropiat implică „triada de fixare": 1) constricția pupilei; 2) acomodația cristalinului; 3) convergența. Strînsa înlănțuire a acestora explică o formă a „strabismului muscular" (vezi mai jos).

Coordonarea mușchilor ochiului — strabismul. Vederea binoculară utilă necesită o acțiune splendid echilibrată sau coordonată a mușchilor opuși, avînd drept scop mișcarea globilor oculari în unison absolut. Axele vizuale trebuie să se unească pe obiectul sau punctul privit. Cînd privește în jurul lui sau cînd citește, individul își ajustează ochii în mod continuu pentru a aduce punct după punct la intersecția axelor vizuale. Cînd privește la un obiect îndepărtat, axele vizuale trebuie să fie paralele. Dacă acest echilibru nu există, se produce o stare numită *heteroforie.*

În heteroforie este necesar o contracție constantă a unuia sau a mai multor mușchi, chiar și pentru vederea îndepărtată, pentru a preveni diplopia. Cînd ochiul în repaus tinde să devieze în sens temporal din pricina tracțiunii neechilibrate a dreptului extern, această stare este cunoscută sub numele de *exoforie.* Dacă există o tendință de deviere în sens nazal, starea se numește *esoforie.* Tendința de deviere în sus se numește *hiperforie,* iar cea de deviere în jos *hipoforie.* De asemenea, o astfel de lipsă a echilibrului de repaus poate să se facă simțită în timpul muncii de aproape, ca de exemplu, lectura și cusutul, deoarece ea impune o activitate crescîndă a mușchiului aflat în stare de dezechilibru față de antagonistul său. Efortul muscular care rezultă provoacă o indispoziție puternică. Cînd efortul muscular nu mai poate face ca axele vizuale să se unească pe același punct, există o stare de strabism *(exotropie, esotropie, hipotropie* sau *hipertropie).* Incapacitatea de fixare a ambilor ochi ar produce o vedere dublă, dacă una din imagini nu ar fi suprimată; această stare duce în orice caz la o reducere a capacității vizuale (vezi mai jos) a ochiului strabic.

Tulburările severe de lungă durată, precum și cele provocate de o slăbiciune musculară reală, pot fi remediate prin operații chirurgicale efectuate asupra mușchilor sau prin folosirea unor prisme adecvate, avînd bazele ajustate astfel încît să îndrepte lumina în fovee. Recunoașterea cauzelor fiziologice, care acționează într-un tip „funcțional" de strabism, permite un tratament mai esențial. *Strabismul convergent concomitent,* în care un ochi se îndreaptă spre interior, se datorește în mod obișnuit unei hipermetropii necorectate din prima copilărie. Pentru ca un hipermetrop să-și concentreze vederea pe obiecte apropiate, este necesară o acomodație excesivă. Deoarece acomodația și convergența sînt strîns legate la nivelul mezencefalului, această convergență este adecvată acomodației excesive și în exces față de aceea necesară convergenței pe obiect. Corectarea din vreme a hipermetropiei, utilizarea forțată a ochiului strabic, precum și antrenamentul ortoptic al vederii binoculare, face adeseori ca tratamentul operator să nu mai fie necesar.

Cîmpurile vizuale și vederea binoculară

Cîmpurile vizuale — perimetria. Prin cîmpul vizual al unui ochi se înțelege întreaga întindere din lumea externă care poate fi văzută fără modificarea fixării ochilor. Datorită cristalinului, cîmpul vizual este inversat pe retină, astfel că obiectele din hemicîmpul vizual superior cad pe

hemiretina inferioară, iar obiectele din hemicîmpul vizual drept cad pe hemiretina stîngă. Retina este sensibilă pînă la *ora serrata*, iar dacă s-ar produce o excursie a globului în afară, cîmpul său vizual proiectat pe o suprafaţă plană ar fi un cerc al cărui centru ar corespunde foveei centrale. Totuşi nasul, sprîncenele şi oasele obrazului exclud o porţiune mare din acest cîmp, dîndu-i un contur neregulat. Cîmpul normal al vederii (fig. 281) are, prin urmare, o importanţă mică, dar testarea cîmpurilor vizuale reprezintă

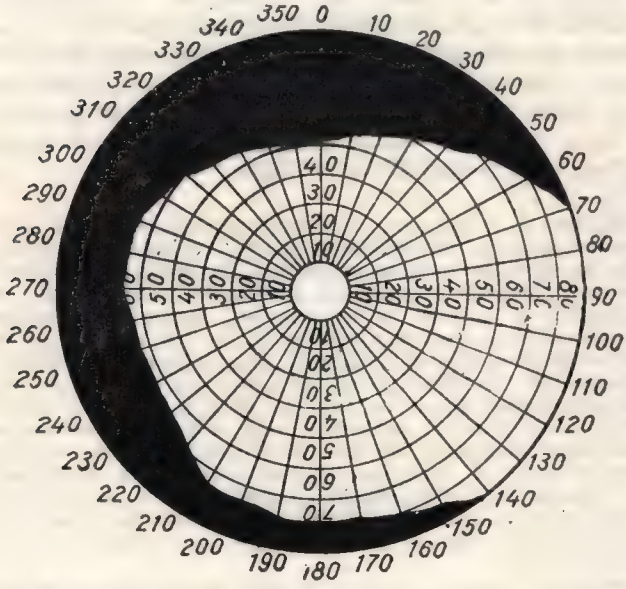


Fig. 281. — Hartă perimetrică în care este arătat cîmpul vizual al ochiului drept, atunci cînd priveşte drept înainte şi nu se mişcă. Cîmpul temporal este în dreapta, cel nazal în stînga hărţii. Cifrele de-a lungul meridianelor vertical şi orizontal reprezintă grade ale unghiului vizual cu vîrful în centrul foveei.

o însemnată manevră clinică, cu deosebire în cazurile suspecte de tumoare cerebrală.

Pentru a schiţa cîmpul vizual, este necesar numai să ţinem ochiul fixat şi apoi să mişcăm un obiect mic de-a lungul unui meridian pînă cînd este văzut, ţinîndu-l la aceeaşi distanţă de ochi. Acest procedeu este repetat pentru fiecare meridian, iar rezultatele sînt reunite pe o hartă adecvată. Un instrument — perimetrul — facilitează acest procedeu, care este util şi pentru cartografierea cîmpurilor periferice. Pentru a reprezenta grafic în mod amănunţit regiunea centrală a cîmpului vizual, se foloseşte o bucată mare de catifea neagră, marcată în grade ale unghiului vizual; ea este privită de la distanţă de 1 m (ecranul lui Bjerrum).

Zonele extreme ale retinei nu au sensibilitate cromatică. În această regiune, aşa cum rezultă din testările care se fac în mod obişnuit la niveluri moderate de iluminare, un obiect colorat dă naştere exclusiv unei senzaţii acromatice. Mergînd către fovee, sensibilitatea cromatică se dezvoltă în mod gradat, culorile albastre fiind primele culori percepute, iar cele verzi ultimele. Zonele cromatice ale retinei pot fi reprezentate grafic cu ajutorul perimetrului, dar nu au o semnificaţie specială. Ferree şi Rand [6] susţin că cecitatea cromatică a periferiei retinei nu este absolută, ci relativă.

Vederea binoculară. Cînd cei doi ochi sînt fixaţi pe un punct situat drept înainte, fiecare ochi are propriul său cîmp vizual, care poate fi cartografiat cu ajutorul perimetrului. Dar cele două cîmpuri se suprapun pe o mare parte a întinderii lor. Această suprafaţă de suprapunere constituie

cîmpul viziunii binoculare (vezi fig. 282). În ambele părți ale acestui cîmp se află cîte o regiune care poate fi văzută numai de un singur ochi. Ea este cunoscută sub numele de „semiluna monoocularǎ" sau „semiluna temporală". Orice punct din cîmpul binocular formează o imagine pe ambele retine. Un obiect este văzut simplu sau dublu dacă imaginea lui se formează, sau, respectiv nu se formează, în puncte corespondente ale celor două retine.

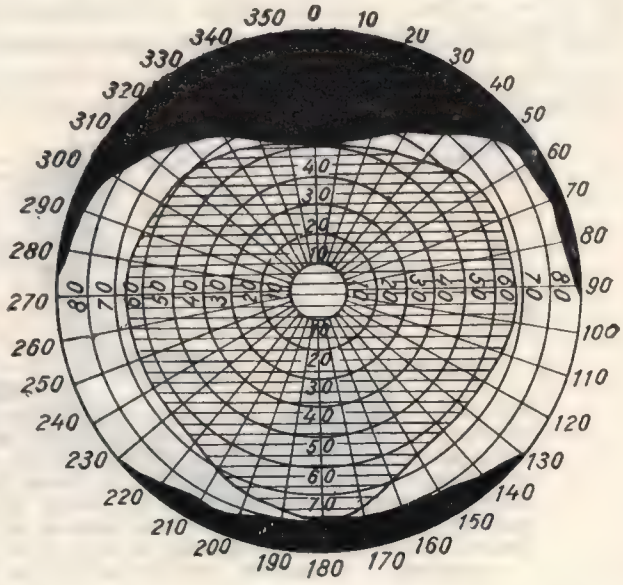


Fig. 282. — Hartă perimetrică care arată întinderea cîmpului vizual binocular. Zona umbrită reprezintă porțiunea din cîmpul vizual văzută de ambii ochi; zonele albe, situate bilateral, sînt semilunile monooculare văzute numai de porțiunea nazală extremă a retinei omonime.

Puncte corespondente. Din punct de vedere fiziologic, se definesc ca puncte corespondente în cele două retine acele puncte care dau o singură senzație, atunci cînd sînt excitate simultan de către același obiect luminos. Punctele necorespondente sînt, desigur, acelea care dau două senzații vizuale consecutiv unei excitații de acest fel. Este evident că foveele formează puncte sau arii corespondente. Cînd privim un obiect oarecare, axele vizuale ale celor doi ochi converg și se întîlnesc în punctul privit. Dacă în timp ce privim un obiect, unul din globii oculari este apăsat ușor dintr-o parte, se văd două imagini, care diverg din ce în ce mai mult, cu cît apăsarea crește. Experiențele arată că porțiunile de retină, situate simetric în partea dreaptă a foveelor, sînt corespondente; același lucru este valabil și pentru hemiretinele stîngi. Hemiretina dreaptă a unui ochi și hemiretina stîngă a celuilalt ochi nu sînt corespondente. Dublarea obiectelor care nu cad pe puncte corespondente este foarte ușor demonstrată pentru obiectele situate fie mai aproape, fie mai departe decît obiectul privit (diplopie fiziologică). Dacă cineva își ține indexurile în planul median, unul aproape de față, iar celălalt cît mai departe posibil, degetul apropiat este văzut dublu, atunci cînd ochii se fixează pe degetul îndepărtat și viceversa. Cauza acestui fenomen este arătată în fig. 283. În cadrul aceleiași experiențe, multe persoane vor constata că închiderea unui ochi face ca unul din degete să apară în afara liniei, într-o parte, degetul mîinii drepte fiind

observat cu ochiul stîng şi invers. Dacă atunci cînd un ochi se închide, degetele stau aliniate, ochiul deschis este cel care predomină. Cînd ambii ochi sînt deschişi, acest deget (imaginea) din afara liniei nu pare atît de clar ca atunci cînd este deschis numai ochiul heteronim (opus). În acest ochi, imaginea este parţial suprimată.

Suprimarea imaginilor vizuale. Una din imaginile unui obiect, care se formează în puncte necorespondente, este de obicei ignorată sau suprimată. Cînd incapacitatea fixării apare brusc, ca atunci cînd un glob ocular este apăsat, se produce o vedere dublă. Dar în cazuri de lungă durată, imaginea din ochiul anormal este în mod obişnuit suprimată. Ochiul „suprimat" ma-

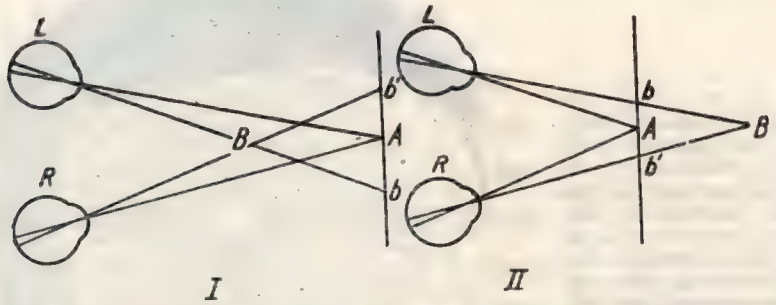


Fig. 283. — Diagramă care prezintă diplopia omonimă şi heteronimă. În *I*, ochii converg pe *A;* imaginile lui *B* cad pe puncte necorespondente — adică în părţi diferite ale foveelor — şi sînt văzute dublu, fiind proiectate în planul lui *A;* se formează astfel diplopia heteronimă. În *II*, ochii converg pe punctul mai apropiat *A*, iar punctul mai îndepărtat *B* formează imagini în puncte necorespondente şi este văzut dublu — diplopie omonimă — imaginile fiind proiectate în planul focal *A*.

nifestă în cele din urmă o diminuare sau o pierdere a capacităţii vizuale, şi chiar orbire, atunci cînd este testat în mod separat. Această stare se numeşte *ambliopie.*

Rivalitatea binoculară. Cînd imaginile a două obiecte neasemănătoare se formează în părţi corespondente ale retinelor, rezultă rivalitatea binoculară. Dacă imaginea constă din linii verticale la un ochi şi din linii orizontale la celălalt, atunci numai un singur cîmp este văzut deodată, mai întîi unul, apoi celălalt; sau cîmpul este neunitar, fiind format în parte din linii verticale şi în parte din linii orizontale. Nu este o fuziune autentică într-o imagine constantă şi continuă.

Judecăţi asupra aspectului spaţial şi adîncimii *. Vederea ne oferă cunoştinţe nu numai asupra suprafeţei obiectelor, dar şi asupra adîncimii sau aspectului lor spaţial. Senzaţiile vizuale, cu ajutorul cărora este construită această percepţie, sînt de mai multe feluri, în parte monooculare şi în parte binoculare. Dacă închidem un ochi şi privim la o parte din peisaj sau la un obiect din spaţiu, noi sîntem conştienţi de perspectivă şi de rela-

* Percepţia adîncimii este măsurată cu aparatul Howard-Dolman. Se montează o tijă scurtă verticală la o distanţă de 6 metri de subiect, pe o sîrmă care trece în jurul unui scripete. Extremităţile sîrmei sînt manipulate de către subiect, pînă ce această tijă şi o altă tijă stabilă par să fie echidistante. Se măsoară apoi eroarea şi se face media testelor repetate.

ţiile corecte dintre planul prim şi cel ultim. Cu toate acestea, este adevărat că prin vederea binoculară se obţine o percepţie a adîncimii şi a aspectului spaţial cu mult mai adecvată. Aceasta se întîmplă în special datorită faptului că diferitele imagini ale unui obiect, care se formează în cei doi ochi, sînt combinate în mod subiectiv pentru a da cea de-a treia dimensiune. Acest principiu este ilustrat de către stereoscop.

Căile vizuale centrale[18]

Retina, nervul optic şi chiasma [9]. Fibrele care compun nervul optic îşi au originea în celulele ganglionare ale stratului intern al retinei. Ele converg pentru a forma nervul optic şi străbat coroida şi sclerotica din globul

Fig. 284. — Diagramă foarte schematică a dispoziţiei fibrelor care merg prin retina ochiului stîng pentru a forma nervul optic. Liniile arcuite şi radiale reprezintă căile urmate de fibrele nervoase care converg spre papila optică. Zonele negre reprezintă patru tipuri de tulburări care provin din întreruperea fasciculelor nervoase la nivelul papilei optice. A se nota rafeul orizontal, care merge de la maculă pînă la marginea temporală a retinei. (Din Traquair, *Clinical perimetry*, St. Louis, C. V. Mosby and Co., 1927).

ocular. Sub aspect morfologic, punctul de convergenţă formează capul nervului optic, discul sau papila optică. Din punct de vedere fiziologic, el produce o *pată oarbă* în cîmpul vizual, deoarece în acest punct se află numai fibre nervoase. Papila optică este situată la 15° spre partea nazală a foveei centrale; cristalinul inversînd relaţiile spaţiale, pata oarbă apare la 15° spre partea temporală a cîmpului vizual. Fibrele din macula lutea sînt numeroase şi formează un fascicul distinct, care merge orizontal pînă la papila optică: acest fascicul se numeşte *maculopapilar* (fig. 284). Fibrele spre partea nazală a papilei optice urmează un traiect direct asemenea spiţelor unei roţi. Deoarece prin fovee nu trec fibre, fibrele porţiunii temporale ale retinei se arcuiesc deasupra sau fac o buclă dedesubtul foveii centrale, formînd o „cumpănă a apelor" cu o formă geometrică precisă, de-a lungul

unei linii orizontale care trece prin fovee şi ajunge la marginea temporală a retinei. În acest mod, fibrele hemiretinei temporale (şi unele din fibrele hemiretinei nazale) se separă într-un cadran superior şi unul inferior prin interpunerea fibrelor maculare*; această dispoziţie se continuă în căile vizuale centrale.

O linie verticală dusă prin maculă o împarte în două hemimacule şi retina în două hemiretine. Fibrele din hemiretina temporală a ochiului stîng se continuă în *chiasma optică*, şi, fără a se încrucişa, trec în bandeleta optică pînă la *corpul geniculat extern* din partea stîngă; cele din hemiretina temporală a ochiului drept pătrund în bandeleta optică dreaptă (fig. 285). Fibrele din fiecare hemiretină nazală se încrucişază în chiasma optică şi

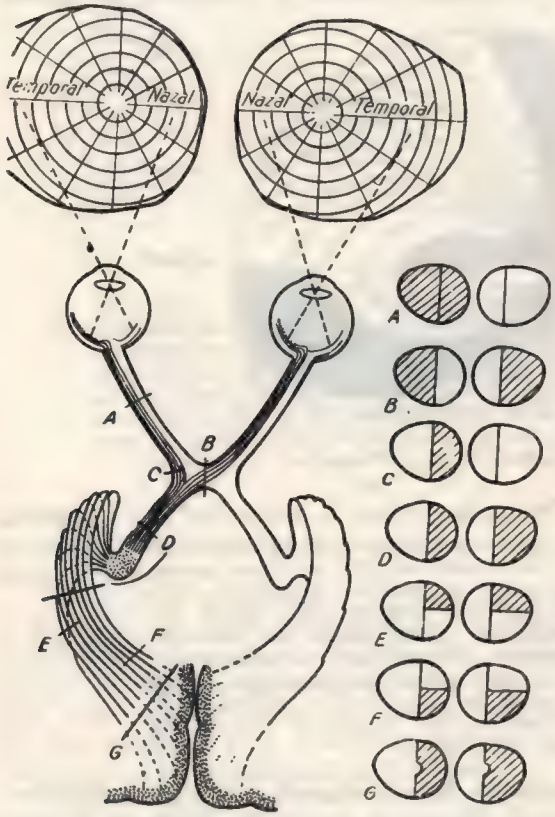


Fig. 285. — Diagramă a căilor centrale vizuale care merg în emisfera stîngă. Zonele umbrite din desenele inserate indică tulburările cîmpului vizual, care rezultă din leziunile din punctele indicate prin litera corespunzătoare din figură. Pentru uşurinţă, cîmpurile vizuale ale celor doi ochi sînt arătate în mod separat, dar în realitate, ele se suprapun, astfel că meridianele verticale coincid. *A* — cecitate completă a ochiului stîng; *B* — hemianopsie bitemporală; *C* — hemianopsie nazală unilaterală; *D* — hemianopsie omonimă dreaptă — întreruperea fie a bandeletei optice sau a tractului geniculocalcarin; *E* şi *F* — hemianopsia cadranului drept superior şi inferior; *G* — hemianopsia omonimă dreaptă datorită unei leziuni întinse a lobului occipital. (Din Homans, *A text-book of surgery*, ed. a 5-a, Springfield, Ill., Charles C. Thomas, 1941).

pătrund în bandeleta optică a emisferei cerebrale opuse, unde se întîlnesc cu fibrele neîncrucişate ale hemiretinei temporale a celuilalt ochi şi de aici merg la corpul geniculat extern. Astfel terminaţia pentru fibrele hemiretinei nazale este controlaterală. Din cauza acestei regrupări a fibrelor, leziunile chiasmei optice sau cele centrale faţă de ea produc tulburări vizuale care se deosebesc de cele provocate de leziunile retinei sau ale nervului optic.

* În discuţia asupra căilor vizuale centrale, termenii „macula" şi „macular" nu înseamnă totdeauna regiunea maculei lutea. În literatura clinică, aceşti termeni sînt aproape sinonimi cu „central" şi denotă orice zonă centrală mai mică decît aproximativ 10° din unghiul vizual.

Efectele leziunilor din diferite puncte ale sistemului vizual asupra cîmpurilor vizuale ale celor doi ochi sînt arătate în fig. 285. Este avantajos să examinăm efectul lor asupra cîmpului vizual, atunci cînd ambii ochi sînt deschişi. Din întreruperea completă a unui nerv optic rezultă, de aceeaşi parte cu leziunea, o uşoară îngustare laterală a cîmpului vizual, atunci cînd ambii ochi sînt deschişi. Acest fapt se datoreşte pierderii vederii într-o semilună temporală (văzută numai de către porţiunea nazală extremă a retinei omonime). Totuşi întreruperea căii vizuale, central faţă de chiasmă, într-o singură parte, blochează impulsurile ambilor ochi, care transportă impresii dintr-un hemicîmp vizual binocular şi o semilună temporală. Efectul unei astfel de leziuni, de exemplu din emisfera stîngă, este o tulburare a cîmpului vizual cunoscută sub numele de *hemianopsie omonimă laterală dreaptă* — „semicecitate" — deoarece cecitatea se întinde pe o jumătate geometrică a cîmpului vizual; „omonimă", deoarece hemiretinele corespondente sînt oarbe; „laterală", deoarece nu se vede nimic dintr-o parte; şi „dreaptă", deoarece tulburarea este numită după partea afectată a cîmpului vizual şi nu după partea „orbirii retiniene". Leziunea este totdeauna în partea opusă tulburării cîmpului vizual.

Mai puţin comună este apariţia unei tumori progresive a hipofizei, a cărei tijă este aşezată în arcul format de cele două bandelete optice; ea va diviza fibrele încrucişate din fiecare hemiretină nazală, producînd o *hemianopsie bitemporală;* în acest caz sînt văzute numai hemicîmpurile nazale. În mod identic, o dilatare patologică a ambelor artere carotide interne, situate în unghiul format de nervul optic şi bandeletele din fiecare parte, poate produce întreruperea fibrelor din cele două hemiretine temporale, dînd o *hemianopsie binazală.* Acestea sînt *heteronime,* deoarece sînt afectate cîmpuri retiniene necorespondente ale celor doi ochi şi poate fi remarcată doar o mică restricţie, atunci cînd ambii ochi sînt deschişi.

Între chiasma optică şi corpii geniculaţi externi, fibrele bandeletelor optice sau ramurile lor colaterale, reprezentînd fiecare porţiune a hemiretinelor, merg spre regiunea pretectală care se găseşte imediat rostral faţă de coliculul superior. Acest grup de fibre constituie segmentul aferent al reflexelor pupilare la lumină. Se credea înainte că aceste fibre se termină în coliculul superior, dar astăzi se ştie că ele se termină în regiunea pretectală [12, 20]. În consecinţă, hemianopsia cu menţinerea reflexului fotomotor caracterizează leziunile situate central faţă de această regrupare. „Fibrele vizuale" merg în continuare spre corpul geniculat extern al diencefalului, unde ele intră în legături sinaptice cu neuroni de ordinul al patrulea, continuîndu-se pînă în lobul occipital.

Corpii geniculaţi externi şi cortexul striat. Acest nucleu este format din şase straturi de celule separate prin straturi de fibre, ceea ce dă structurii aspectul laminat remarcabil. Straturile alternative de fibre sînt furnizate de către hemiretinele celor doi ochi. Fibrele încrucişate se termină în straturile celulare 1, 4 şi 6, iar cele neîncrucişate în straturile celulare intercalate; impulsurile de la punctele retiniene corespondente converg probabil iniţial în cortexul occipital, ceea ce face ca fuziunea să fie o funcţiune corticală. Glees şi LeGros Clark [8] au arătat, în afară de aceasta, că fiecare fibră a nervului optic al maimuţei se ramifică în cinci-şase ramuri. La preparatele în curs de degenerare, fiecare ramură se termină printr-un *singur* buton degenerescent; acesta este în relaţie cu corpul celular (nici odată cu dendritele) al unui neuron al corpului geniculat extern. Acesta este

un remarcabil exemplu de *divergenţă* şi este singurul caz cunoscut în care o celulă este excitată printr-o excitaţie sinaptică unică.

Prin studii efectuate cu ajutorul metodei degenerescenţelor transneuronice [5] şi de tip Marchi a fost stabilită proiecţia retinei pe corpul geniculat extern. A se nota că, în fig. 286, sectorul macular este interpus între sectoarele ce conţin fibre de la cadranele extramaculare superioare, şi că poziţia cadranului retinian inferior este laterală. Să se observe de asemenea că, în raport cu aria sa retiniană mică, macula este reprezentată printr-un volum disproporţionat al nucleului. Relaţia orală-caudală este aceeaşi ca în retină; cu alte cuvinte, în ambele cazuri, regiunea maculară este posterioară în raport cu periferia.

Fig. 286. — Secţiuni prin corpul geniculat extern stîng al maimuţei. Terminaţiile fibrelor din retină sînt indicate după cum urmează. *Zona haşurată* — cadranul periferic inferior; *Zona albă* — macula, cadranul superior şi cadranul inferior; *Zona neagră* — cadranul periferic superior. În conformitate cu lucrarea lui LeGros Clark şi Penman, această diagramă prezintă macula prea extinsă la extremitatea rostrală şi o reprezentare periferică prea mare la extremitatea caudală. (După Brouwer şi Zeeman, *Brain*, 1926, *49*: 1).

Neuronii de ordinul al patrulea, care constituie fasciculul geniculostriat, în special porţiunea lui inferioară, oscilează înaintea şi în jurul ventriculului lobului temporal înainte de a merge în direcţia posterioară spre aria striată a lobului occipital. Genunchiul Meyer, format în felul acesta, explică apariţia tulburărilor cîmpului vizual, datorită leziunilor situate mult înainte în lobul temporal (Cushing). În fasciculul geniculostriat, fibrele maculare continuă să separe pe cele din cadranele superior şi inferior. Fibrele care îşi au originea în sectorul mijlociu al corpului geniculat şi reprezintă cadranul superior al retinei, trec deasupra vîrfului cornului posterior şi se termină în buza superioară a scizurii calcarine; cele care pornesc din sectorul lateral (cadranul inferior al retinei) trec dedesubtul cornului şi, în sfîrşit, se termină în buza inferioară a scizurii calcarine. Fibrele maculare se găsesc în jurul extremităţii ventriculului şi pot fi urmărite îndeosebi în porţiunea posterioră a scizurii calcarine. Interpunerea fibrelor maculare între fibrele periferice explică cum se poate produce o tulburare a unui cadran al cîmpului vizual, cu o margine orizontală netă. Un proces patologic cu aspect neregulat ar putea produce o tulburare de cadran, avînd ca limită o formă geometrică (o linie orizontală), numai dacă fibrele celor două cadrane ar fi într-o anumită măsură separate din punct de vedere topografic, aşa cum şi sînt de altfel, datorită fibrelor maculare intercalate.

Aria vizuală corticală umană este aproape complet ascunsă vederii, constînd dintr-o îndoitură longitudinală de-a lungul feţelor medială şi cere-

beloasă a lobului occipital, *scizura calcarină*. Din punct de vedere citoarhitectonic, regiunea se caracterizează printr-o remarcabilă strie Gennari, vizibilă cu ochiul liber fără a mai recurge la colorare, care este numită adeseori *aria striată*. Structura celulară (fig. 287) este de un tip extrem de granular, asociat în alte părţi ale cortexului cerebral cu funcţia senzorială datorită marii dezvoltări a straturilor granulare extern şi intern. Aria striată — aria 17 Brodmann — este înconjurată de o bandă concentrică, numită aria 18 Brodmann sau cortexul *parastriat;* sub aspectul citoarhitectonic, tranziţia dintre ariile 17 şi 18 Brodmann este extrem de abruptă. O a doua

Fig. 287. — Citoarhitectonica zonei de tranziţie (asterisc) dintre aria 17 (dreapta) şi aria 18 (stînga) a buzei superioare a scizurii calcarine. În dreapta (aria striată), se va nota că straturile intern şi extern al celulelor piramidale sînt în mod virtual absente. Aria aproape clară, *IVb*, corespunde striei Gennari. A se observa banda de celule piramidale mari din stratul *IIIc* al ariei 18. Coloraţie celulară şi mărire de 44 ori. (Din von Economo, *Zellaufbau der Grosshirnrinde des Menschen*, Berlin, J. Springer, 1927).

zonă concentrică, situată mai în faţă, este aria *peristriată* (aria 19 Brodmann). Radiaţiile optice se termină în aria 17; nici una din ele nu trece în ariile 18 şi 19.

Organizarea topografică a ariei vizuale. Modul în care fibrele radiaţiilor optice se termină în cortexul cerebral poate fi determinat în trei moduri principale: 1) corelaţia dintre tulburările cîmpului vizual şi locul leziunilor restrînse ale lobului occipital; 2) corelaţia dintre sediul degenerescenţei retrograde a corpilor geniculaţi externi, consecutive unor leziuni striate restrînse şi sediul degenerescenţei transneuronice sau urmărirea degenerescenţei de tip Marchi în aceiaşi nuclei, consecutive unor leziuni retiniene experimentale (maimuţă); 3) înregistrarea potenţialelor de acţiune din cîmpurile corticale, ca răspuns la excitarea sistematică a diferitelor regiuni retiniene (maimuţă).

Aşa cum se arată în fig. 288, reprezentarea cadranului superior al *retinei* se face pe buza superioară a scizurii calcarine, iar reprezentarea cadranului retinian inferior se face pe buza inferioară a scizurii. Astfel leziunile buzei inferioare, de exemplu, produc o tulburare în cadranul superior al cîmpului vizual. Foarte multe probe [11, 17] arată că dimensiunea anteroposterioară a ariei striate corespunde dimensiunii (meridionale) *periferie-maculă* a retinei. Regula este următoarea: macula este situată posterior în ochi, iar reprezentarea ei este posterioară în corpul geniculat extern,

precum şi posterioară în lobul occipital. Periferia se găseşte extrem de anterioară la aceste trei niveluri. Ca şi în corpul geniculat, aria cortexului destinată maculei este foarte mare, în comparaţie cu aria destinată periferiei retinei.

Modul în care a avut loc acest dispozitiv poate fi cu uşurinţă imaginat, după cum urmează: să ne închipuim că hemiretinele stîngi sînt suprapuse astfel ca foveele lor să coincidă. Ele sînt apoi îndoite în sens anterior de la

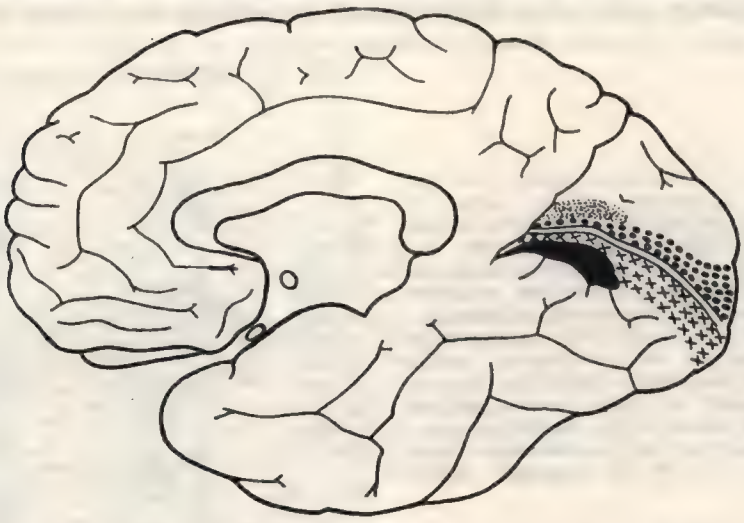


Fig. 288. — Proiecţia retinei pe scizura calcarină umană. Zona punctelor fine şi zona neagră sînt reprezentări ale cadranului periferic superior, respectiv inferior, al retinei. Zona punctelor groase şi zona crucilor sînt reprezentări ale cadranului superior, respectiv inferior, al maculei. Întinderea rostrală a reprezentării maculare este ipotetică. (Modificată după Brouwer, *Res. Publ. Ass. nerv. ment. Dis.*, 1934, *13*: 529).

vîrf spre bază de-a lungul meridianului orizontal şi sînt inserate în scizura calcarină astfel ca îndoitura să ajungă la baza scizurii, iar vîrful (foveea) posterior. Dacă ne imaginăm meridianele ca închizîndu-se asemănător lamelor unui evantai japonez, atunci devine clar că periferia va fi situată anterior. Însă aceasta nu poate sugera că foveei îi este destinată o arie corticală mai mare decît periferiei. Lamele de la extremitatea mînerului evantaiului ar trebui să fie separate mai mult, pentru a avea relaţiile ce există în cortex. A se nota că marginile libere ale retinelor îndoite sînt cele două jumătăţi ale medianului vertical, aşezate faţă în faţă cu meridianul vertical al hemiretinelor drepte situate în emisfera opusă. Aceasta explică pentru ce leziunile de pe linia mediană, care afectează ambii lobi occipitali, pot să provoace un scotom îmbinat al cîmpurilor vizuale, drept şi stîng.

Dacă această dispoziţie este corectă, înseamnă că la nivelul lobului occipital fibrele maculare încetează pentru prima oară să mai fie interpuse între fibrele cadranelor periferice superior şi inferior. O nouă dispoziţie de acest fel este oarecum improbabilă. Este posibil ca fibrele maculare să nu treacă în totalitatea lor în extremitatea posterioară a scizurii calcarine, ci să formeze o pană cu vîrful îndreptat înainte, separînd astfel cadranele superioare şi inferioare, aşa cum se arată în fig. 288. Unele probe cer ca o porţiune a fibrelor maculare să se întindă chiar mult mai înainte decît fibrele periferice.

Semnificaţia funcţională a organizării topografice. Care este semnificaţia organizării topografice a lobului occipital? Este ea oare, pur şi simplu, un aranjament ingineresc sau constituie baza nervoasă a vederii de detaliu, a vederii formelor şi modelelor şi a localizării vizuale? Este posibil să considerăm că modelul luminos de pe retină este transformat într-un model de impulsuri la nivelul cortexului occipital, fiecare unitate menţinîndu-şi poziţia sa topografică în raport cu celelalte unităţi? Că acesta este cazul, îl sugerează faptul că leziunile infime ale cortexului produc arii învecinate de cecitate a cîmpului vizual. Faptul că orice punct de pe retină este proiectat tot într-un punct al cortexului cerebral este confirmat din punct de vedere anatomic, în limitele procedeelor noastre. Astfel Polyak [17] constată că o leziune a cortexului occipital, cu o întindere de 1 mm², provoacă o degenerescenţă limitată la o bandă unică de celule din corpul geniculat, largă de numai patru pînă la cinci celule. Mai mult încă, porţiunea din cortexul striat destinată foveei justifică convingerea că fineţea granulelor cortexului occipital stă la baza gradului înalt de acuitate vizuală manifestată de fovee.

La maimuţă, acest lucru a fost demonstrat în mod cantitativ de către Talbot şi Marshall [15, 23], care au înregistrat punctele de activitate electrică maximă ale ariei striate, în timp ce explorau sistematic retina cu un punct luminos. Reprezentarea foveală se face pe marginea anterioară a ariei striate de pe faţa laterală a lobului occipital, care o plasează aproximativ 5 mm sub vîrful scizurii simiene *(sulcus lunatus)* — scizura parietooccipitală externă — nu departe de ureche (fig. 289). Această regiune devine posterioară atunci cînd aria striată dispare într-o mare măsură de pe suprafaţa liberă a cortexului la cimpanzeu şi la om, ca rezultat al extinderii ariei parietale de asociaţie. Chiar şi la maimuţe, numai 8° ale periferiei (ceva mai mult decît aria maculară) se găsesc pe vasta întindere a suprafeţei libere a cortexului occipital. Primele 8° sînt dispuse în bande concentrice, mediale faţă de fovee. Porţiunea ariei striate destinate hemifoveei are o rază de 6 mm. Distanţa retiniană şi distanţa corticală sînt comparate după cum urmează: în interiorul reprezentării foveale, 1 mm din cortex este consacrat numai pentru 2′ din unghiul vizual; în timp ce pentru o reprezentare la 5° de fovee, 18′ din unghiul vizual sînt aglomerate într-un milimetru. Proporţii mult mai mari trebuie obţinute pentru regiunile periferice extreme ale retinei. Un alt rezultat al acestor studii îl constituie evaluarea cantitativă a gradului în care retina este amplificată pe cortex către occipital;

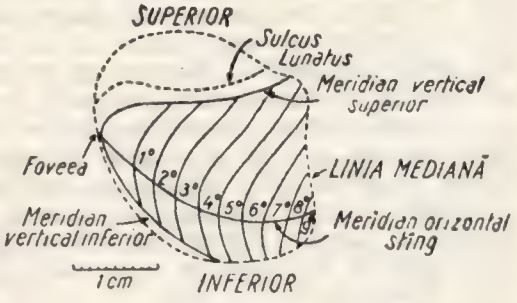


Fig. 289. — Hartă care prezintă proiecţia retinei pe lobul occipital al maimuţei (datele au fost obţinute prin metode electrice). Lobul occipital stîng este arătat ca văzut din spate; desenul în perspectivă face să descrească mărimea aparentă a reprezentării centrale. (Redesenat după Talbot şi Marshall, *Amer. J. Ophtal.*, 1941, *24*: 1255).

o astfel de amplificare a fost arătată — pentru maimuţe — de către Glees şi de Chow şi colab. [2]. La maimuţă, numărul celulelor din corpul geniculat extern este aproximativ acelaşi cu numărul de fibre din nervul optic, fiind de ordinul a 1 000 000. În cortexul striat, numărul de celule creşte, ajungînd la mai mult de 145 milioane. Talbot şi Marshall calculează că o arie foveală circulară de 1′ în diametru (5 μ sau lărgimea a două conuri foveale) este reprezentată de o

regiune corticală de 100 ori mai largă (0,5 mm) şi cu o arie de 10 000 ori mai mare. Pentru celulele nervoase distanţate la 20 μ raportul dintre con şi celula corticală este de 1 : 100. În transmisiunea fizică a luminii la retină, energia tinde să difuzeze într-o regiune largă, iar în transmisiunea nervoasă are loc o tendinţă adiţională de difuziune laterală a excitaţiei; totuşi granula corticală este mai fină decît granula retiniană. Deoarece, aşa cum arată fig. 183 şi 270, acuitatea este o problemă de discriminare a diferenţelor de intensitate dintre vîrfurile şi depresiunile excitaţiei, discriminări mult mai mici decît lăţimea unui con sînt teoretic posibile, datorită fineţii granulei corticale. O deviere faţă de o linie dreaptă, de numai 2,5″ de un unghi vizual (acuitatea de vernier a „puterii de aliniere"), este discriminabilă. Probabil că mozaicul fin cortical este utilizat pentru astfel de discriminări sau pentru înregistrarea diferenţelor mici dintre imaginile observate cu ambii ochi, care formează baza vederii stereoscopice. Pe de altă parte, multiplicitatea unităţilor poate fi semnificativă pentru discriminarea intensităţii, numărul unităţilor active fiind un mijloc de a reflecta intensitatea.

Cruţarea maculei. O hemianopsie care să includă vederea macular este rareori provocată de leziuni ale lobului occipital. Mai frecvent, marginea verticală sau mediană a ariei de cecitate nu este o linie dreaptă (scindarea macular), ci este crestată în aşa fel, încît 3—5° din vederea centrală este „cruţată".

Uneori macula nu este afectată atunci cînd ischemia lezează ariile corticale receptoare. Astfel de supravieţuiri se produc adesea datorită faptului că ariile maculare primesc o dublă irigaţie sanguină, astfel că fibrele lor pot fi relativ puţin afectate. La un bolnav cu tromboză bilaterală a arterei calcarine posterioare, vederea macular a fost cruţată [16]. Alteori macula poate rămîne intactă, deşi vederea periferică este afectată, deoarece aceasta din urmă este reprezentată prin fibre atît de puţine, încît pierderea funcţională cauzată prin presiune sau ischemie are un efect mai mare asupra ei.

Cruţarea macular, după rezecţii chirurgicale întinse ale lobului occipital, nu poate fi explicată prin nici unul din factorii menţionaţi mai sus. S-au propus două explicaţii: 1) regiunea macular este reprezentată în mod bilateral în cortexul cerebral; 2) macula este localizată în mod extensiv în toată aria striată, astfel că numai rareori este distrusă întreaga reprezentare. Prima explicaţie întîmpină obiecţiuni serioase [7, 23]. De exemplu activitatea electrică poate fi detectată în reprezentarea macular a lobului occipital stîng numai atunci cînd lumina este proiectată pe hemimaculele stîngi ale ochilor. Răspunsuri electrice ale ambelor arii striate, care să sugereze o reprezentare bilaterală, nu au fost observate niciodată.

Există anumite dovezi prezumtive pentru a doua teorie, deoarece cruţarea maculei are loc în anumite leziuni ale radiaţiilor optice; dar studiile bazate pe procedeele electrice nu sprijină această teorie. Totuşi regiunea macular poate fi localizată anterior în mod mult mai extensiv decît s-a sugerat în paragraful precedent. Faptul că macula este în mod abundent reprezentată la extremitatea posterioară a scizurii calcarine a fost în mod ferm fundamentat din punct de vedere anatomic prin cartografierea cortexului vizual la maimuţe [23]. Totuşi lobectomiile care nu reuşesc să distrugă în întregime suprafaţa scizurii calcarine tind să cruţe macula; din contra, dacă rezecţia este efectuată cu mult mai înainte, astfel ca să includă vîrful anterior extrem al ariei striate, atunci vederea macular nu este cruţată. Este aproape necesar să presupunem că aria macular se întinde pe o porţiune cu mult anterioară reprezentării zonelor retiniene periferice.

Funcţia vizuală a ariei striate. Rolul cortexului cerebral în funcţia vizuală creşte în mod constant de-a lungul întregii serii filogenetice. Marea acuitate vizuală a păsărilor şi peştilor care este legendară este deservită în întregime de funcţii subcorticale. În seria mamiferelor, funcţia vizuală devine în mod progresiv corticalizată sau encefalizată, pînă ce, la primate, coliculii superiori deservesc în mod larg funcţiile reflexe. Un corolar al importanţei crescînde a cortexului este, prin urmare, că pentru anumite tipuri de funcţie vizuală cortexul cerebral este esenţial, pe cînd alte tipuri pot fi efectuate de către structurile subcorticale.

La om, lobectomia occipitală abolește toate tipurile de discriminare vizuală — lumina de întuneric, luminile de diferite intensităţi, culorile şi modelele (forma); dar la animale, o anumită capacitate vizuală este asigurată de către nivelurile subcorticale. Discriminarea vizuală la animale este testată prin instalarea deprinderii de a alege între două drumuri luminate în mod diferit sau între obiecte, în scopul primirii hranei. La şobolani, pisici şi cîini [14, 22], discriminarea luminii faţă de întuneric, care este o funcţie a bastonaşelor, supravieţuieşte extirpării complete a ariilor striate. Capacitatea de descriminare poate fi temporar pierdută, dar se pare că numai deprinderea discriminatorie este cea tulburată, întrucît discriminarea însăşi este redobîndită cu uşurinţă. Fineţea discriminării este diminuată, dar nu într-un grad atît de mare. La maimuţe, tulburarea este mai severă; dar chiar şi aceste animale pot fi reînvăţate.

Cînd este testată discriminarea între două lumini intense sau între modele (forme), funcţiuni care implică vederea cu ajutorul conurilor, se obţine rezultatul contrariu. Astfel de discriminări nu sînt posibile după distrugerea ariilor striate. Chiar şi la şobolani, vederea formelor este imposibilă şi nici un fel de antrenament nu restabileşte această capacitate.

Sînt multe probe că cele două categorii de rezultate reflectă dualitatea vederii, atît de evidentă la retină. Dovada hotărîtoare se bazează pe faptul că maimuţele prezintă curbe de vizibilitate a bastonaşelor şi conurilor asemănătoare cu acelea ale omului (fig. 258). După extirparea lobilor occipitali, curba de vizibilitate a maimuţei, chiar şi la o iluminare intensă, este aceea caracteristică pentru bastonaşe [13]. Prin urmare, rezultă că vederea cu ajutorul bastonaşelor nu este corticalizată în acelaşi grad ca vederea cu ajutorul conurilor şi că, chiar la maimuţă, vederea cu ajutorul bastonaşelor poate fi realizată la nivelurile subcorticale ale creierului. Totuşi vederea formelor cere un sistem organizat din punct de vedere topografic de fibre constînd din unităţi discrete multiple, aşa cum oferă conurile foveale şi conexiunile lor centrale.

Ariile 18 şi 19. Deoarece aceste arii care înconjură aria striată sînt puternic dezvoltate la primate, ele ar putea fi interesate în nivelurile superioare ale funcţiei vizuale. Există dovezi că ele sînt atît eferente, cît şi asociative. Excitarea lor provoacă mişcările oculare (capitolul al 11-lea). Unii cercetători abili au căutat, printr-o largă varietate de procedee de comportament obiectiv, să descopere tulburările capacităţii vizuale superioare după distrugerea acestei regiuni. Totuşi funcţia vizuală superioară pare să fie îndeplinită de către ariile receptoare primare, mai degrabă printr-o reacţie geniculocorticală, decît prin intervenţia ariilor de asociaţie.

Nivelurile superioare ale senzaţiei vizuale la om. Tulburarea vizuală se produce ca rezultat al unor leziuni întinse localizate pe suprafaţa liberă a lobului occipital şi, în special, pe porţiunile posterioare ale lobului parietal; sînt afectate însă numai nivelurile superioare ale senzaţiei vizuale. Percepţiile de lumină şi întuneric, de culoare şi de formă, sînt menţinute cu toate tulburările cîmpului vizual, datorită interferenţei cu radiaţiile optice subiacente. Întrucît obiectele sînt recunoscute vizual, tulburarea nu este o agnozie vizuală.

Holmes [10] a caracterizat sindromul ca *dezorientare vizuală* şi l-a descris după cum urmează. Localizarea spaţială este în mod vizibil deficientă, iar bolnavul îşi poate coordona cu multă dificultate mişcările mîinii în raport cu un obiect. Evaluarea distanţei pînă la bolnav prezintă mai multe dificultăţi decît localizarea obiectelor alăturate; probabil pentru că aceasta din urmă este doar o chestiune de semn local retinian, în timp ce prima implică mai mulţi factori. Bolnavul va întinde mîna cu încredere spre un obiect situat la o distanţă de aproximativ doi metri. Lungimea şi mărimea sînt însă imprecis evaluate. Solicitat să împartă o linie în jumătăţi, bolnavul poate să aprecieze astfel încît o porţiune să fie mai mare de cîteva ori decît cealaltă. Mişcarea unui obiect este apreciată, însă este greu pentru bolnav să spună dacă mişcarea se face în sus sau în jos, spre el sau în sens contrar. Uneori vederea stereoscopică este pierdută, obiectele apărînd plate. Lipsa de atenţie este, de asemenea, o trăsătură caracteristică. Prin aceasta, se înţelege că obiectele, deşi sînt văzute, nu provoacă o reacţie, ca şi cum mecanismul de transformare a impresiilor senzoriale în acţiune ar fi perturbat.

Nu este însă clar dacă leziunile părţii posterioare a creierului, care dau naştere acestor tulburări, le produce prin distrugerea ariilor 18 şi 19 sau prin întreruperea căilor lungi de asociaţie care unesc cortexul vizual cu alte regiuni ale creierului, în special cu lobul temporal. Funcţiile ariilor de asociaţie şi ale sistemelor intercorticale formează subiectul capitolului următor.

BIBLIOGRAFIE

1. BROUWER B. şi ZEEMAN W. P. C. — *Brain*, 1926, *49*: 1935.
2. CHOW K. L., BLUM J. S. şi BLUM R. A. — *J. comp. Neurol.*, 1950, *92*: 227.
3. CHOW K. L. şi HUTT P. J. — *Brain*, 1953, *76*: 625.
4. CLARK W. E. LeGROS — *Brit. J. Ophthal.*, 1932, *16*: 264.
5. CLARK W. E. LeGROS şi PENMAN G. G. — *Proc. roy. Soc.*, 1934, *B114*: 291.
6. FERREE C. E. şi RAND G. — *Psychol. Rev.*, 1919, *26*: 16, 150.
7. FOX J. C. Jr., şi GERMAN W. J. — *Arch. Neurol. Psychiat. (Chicago)*, 1936, *35*: 808.
8. GLEES P. şi CLARK W. E. LeGROS — *J. Anat. (Lond.)*, 1941, *75*: 295.
9. HINES M. — *Arch. Ophtal. (Chicago)*, 1942, *28*: 913.
10. HOLMES G. — *Brit. J. Ophthal.*, 1918, *2*: 449, 506.
11. HOLMES G. şi LISTER W. T. — *Brain*, 1916, *39*: 34.
12. MAGOUN H. W. şi RANSON S. W. — *Arch. Ophtal. (Chicago)*, 1935, *12*: 791, 862.
13. MALMO R. B. — *Psychol. Bull.*, 1940, *37*: 497.
14. MARQUIS D. G. — *Res. Publ. Ass. nerv. ment. Dis.*, 1934, *13*: 558. A se vedea: *Arch. Neurol. Psychiat. (Chicago)*, 1935, *33*: 807.
15. MARSHALL W. H. şi TALBOT S. A. — p. 117 în Kluver H., ed. *Visual mechanismus*, Lancaster, Penn., Jaques Cattell Press, 1942.
16. McDONALD P. R. — *Arch. Ophtal. (Chicago)*, 1943, *29*: 92.
17. POLYAK S. — *Res. Publ. Ass. nerv. ment. Dis.*, 1934, *13*: 535.
18. POLYAK S. — *The vertebrate visual system*, Chicago, University of Chicago Press, 1957, XVIII, 1390 p.
19. PUTNAM T. J. şi LIEBMAN S. — *Arch. Ophthal. (Chicago)*, 1942, *28*: 415.
20. RANSON S. W. şi MAGOUN H. W. — *Arch. Neurol. Psychiat. (Chicago)*, 1933, *30*: 1193.
21. RIDDOCH G. — *Brain*, 1935, *58*: 376.
22. SMITH K. U. — *J. genet. Psychol.*, 1937, *51*: 329.
23. TALBOT S. A. şi MARSHALL W. H. — *Amer. J. Ophthal.*, 1941, *24*: 1255,

Partea a V-a

Scoarţa cerebrală în general Neurofiziologia comportamentului

Capitolul al 21-lea

Ariile de asociaţie şi scoarţa cerebrală în general

A. L. Towe şi Theodore C. Ruch

Activitatea electrică

Activitatea continuă
Electroencefalograma
Starea sistemului
Epilepsia
Baza fiziologică a electroencefalogramei
Potenţiale corticale evocate
Răspunsul unei singure unităţi corticale
Răspunsul evocat primar
Unde repetitive
Descărcarea secundară
Declanşările corticale spontane
Răspunsul de recrutare
Baza nervoasă a răspunsului de recrutare şi declanşările spontane
Reacţia de trezire

Ariile de asociaţie

Lobul prefrontal
Hiperactivitatea
Răspunsul întîrziat
Nevroza experimentală şi lobotomia frontală
Funcţia lobului frontal la om
Inteligenţa şi funcţiile intelectuale
Modificările personalităţii
Lobii temporali

Agnozia, apraxia, afazia

Agnozia
Apraxia
Afazia
Afazia motorie sau expresivă
Afazia senzorială sau receptivă
Afazia ca o deficienţă intelectuală

Activitatea cerebrală este altceva decît simplă activitate reflexă. Informaţia senzorială este înmagazinată un timp îndelungat pentru a apărea din timp în timp în activitatea cerebrală, strîns împletită cu informaţia recentă. Aceasta este proprietatea care stă la baza procesului de învăţare şi reţinere, precum şi a limbajului şi proceselor de cunoaştere — funcţii atribuite în mod tradiţional „ariilor de asociaţie". Ariile primare senzorială şi motorie constituie numai o parte a scoarţei cerebrale şi

sînt adînc implantate în scizuri. În acest capitol, după examinarea anumitor activităţi care depind de scoarţă ca un întreg, vom discuta funcţiile întregului ţesut cortical, care este denumit prin termenul generic „cortex de asociaţie".

Activitatea electrică

Elementele celulare aie scoarţei cerebrale, ca şi alte celule, au proprietăţi electrice caracteristice. Ţesutul cortical prezintă atît o alternanţă ritmică, continuă, a potenţialului electric, cît şi o varietate de

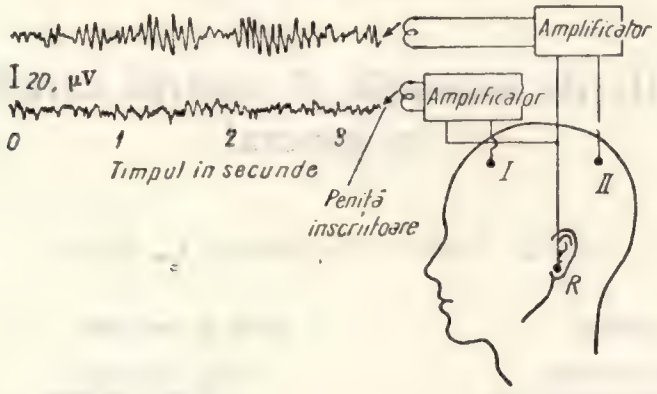


Fig. 290. — Dispozitiv pentru înregistrarea EEG. Diferenţa de potenţial dintre electrodul frontal (*I*) şi electrodul de referinţă (*R*) arată o amplitudine joasă, o activitate rapidă a unui om în stare de veghe, relaxat. Concomitent, electrodul occipital (*II*) arată o amplitudine mai mare, o activitate mai lentă.

răspunsuri localizate, cu voltaj mare, consecutive activităţii receptorilor. Primul ritm se numeşte „spontan", deoarece originea sa este necunoscută; al doilea tip de răspunsuri se numesc „evocate", deoarece ele sînt strîns asociate cu aportul senzorial. Cunoaşterea modului în care se produc potenţialele evocate ne va duce la înţelegerea activităţii spontane a creierului.

Activitatea continuă. *Electroencefalograma*[13, 14, 21, 24]. În 1929, Hans Berger a arătat că potenţiale neregulate puteau fi înregistrate cu ajutorul unor electrozi situaţi pe capul omului. Înregistrarea astfel obţinută (fig. 290) a fost denumită *electroencefalogramă*, prescurtat EEG. Astfel de potenţiale sînt deosebit de mici (pînă la 50 μV de la vîrf la vîrf la adulţii normali), indiferent dacă sînt înregistrate din regiunea frontală, parietală, occipitală sau temporală. Totuşi, diferenţe tipice de voltaj există totdeauna între două regiuni, tipul fiind în funcţie de „starea sistemului"

şi de modul de înregistrare *. Deşi EEG normală este compusă din mai multe frecvenţe diferite, predomină totuşi o anumită frecvenţă. Această caracteristică s-a dovedit a fi tot atît de importantă ca şi amplitudinea undei şi, de fapt, este utilizată pentru denumirea tipului de EEG. Astfel undele *alfa* sînt cele cu frecvenţe de 8—14/sec., undele *beta*, cele cu frecvenţe de 14—60/sec., iar undele *delta*, cele cu mai puţin de 8/sec. Amplitudinea acestor unde este invers proporţională cu frecvenţa tipică. În mod convenţional, undele de înaltă frecvenţă sînt denumite „activitate rapidă", iar cele de joasă frecvenţă sînt denumite „activitate lentă".

Starea sistemului. Un întreg complex de factori influenţează tipul EEG. La copii, în momentul naşterii, ritmurile predominante sînt de 1/2—2 unde/sec. şi de 20—50 unde/sec.; la vîrsta de 14—19 ani, tipul caracteristic pentru adult este complet dezvoltat. Tipul precis care se dezvoltă este specific pentru individ şi stabil, cu condiţia să nu se producă vreo boală sau vreun traumatism al creierului. Înregistrările din regiunile frontală şi parietală tind să prezinte frecvenţe mai înalte decît înregistrările din regiunea occipitală. Totuşi, în timpul unei excitaţii vizuale care trezeşte atenţia, un ritm mai rapid de amplitudine mult redusă se suprapune peste ritmul alfa preponderent în mod normal; acest fenomen se numeşte „blocaj alfa" sau „desincronizare". Cînd stimulul senzorial încetează de a mai atrage atenţia individului, reapare ritmul mai lent. Tipul EEG este de asemenea considerabil modificat dacă aportul de sînge sau oxigen la creier este perturbat. De exemplu se produce o încetinire atunci cînd saturaţia în O_2 a sîngelui venos cerebral scade sub 30%, cînd glicemia scade la 35 mg/ml sau cînd nivelul CO_2 creşte peste 52 volume %. Pe de altă parte activitatea rapidă predomină atunci cînd nivelul CO_2 scade; accelerarea forţată a respiraţiei se utilizează clinic pentru a decela anumite anomalii latente ale EEG.

Există o concordanţă izbitoare între frecvenţa dominantă a EEG şi starea aparentă de veghe a individului (fig. 291). În somnul profund se observă unde cu o frecvenţă de 3 sau mai puţin pe secundă; Bremer [2, 3] a observat o situaţie identică în cazul creierului izolat neanesteziat (secţiune transversală mezencefalică) şi a tras concluzia că somnul rezultă dintr-o „dezaferentare funcţională" a scoarţei cerebrale. În somnul de o profunzime moderată, încep să apară declanşări ale unei activităţi cu o frecvenţă de 10—12/sec., aşa-numite „fusuri de somn". Pe măsură ce somnul devine mai superficial, asemenea declanşări de activitate apar la intervale progresiv mai scurte, pînă ce EEG dobîndeşte treptat forma tipică din starea de veghe. O activitate similară, în fusuri, se observă în cazul unui animal anesteziat cu un barbituric, perioada dintre declanşări fiind în raport invers cu profunzimea anesteziei. Cînd o persoană trece dintr-o stare de aţipire într-o stare de relaxare şi apoi de agitaţie, EEG creşte progresiv ca frecvenţă şi diminuează amplitudinea. Această stare de lucruri poate fi iniţiată la un animal de experienţă prin excitarea corespunzătoare a formaţiunii reticulare a trunchiului cerebral [41].

---

* O înregistrare *bipolară* arată diferenţa de potenţial între doi electrozi activi, iar o înregistrare *monopolară* arată variaţia de potenţial la nivelul unui singur electrod, comparativ cu un punct stabil de referinţă. O referinţă corectă sau un electrod indiferent sînt greu de stabilit.

O leziune de focar a scoarței cerebrale este localizată electroencefalografic prin apariția unei activități neregulate și anormale (de obicei unde lente) în vecinătatea leziunii sau prin „inversiune fazică" în înregistrările făcute din părțile opuse ale leziunii, cu electrodul de referință plasat deasupra leziunii. Asimetria înregistrărilor din poziții corespunzătoare în cele două emisfere sugerează în foarte mare măsură prezența

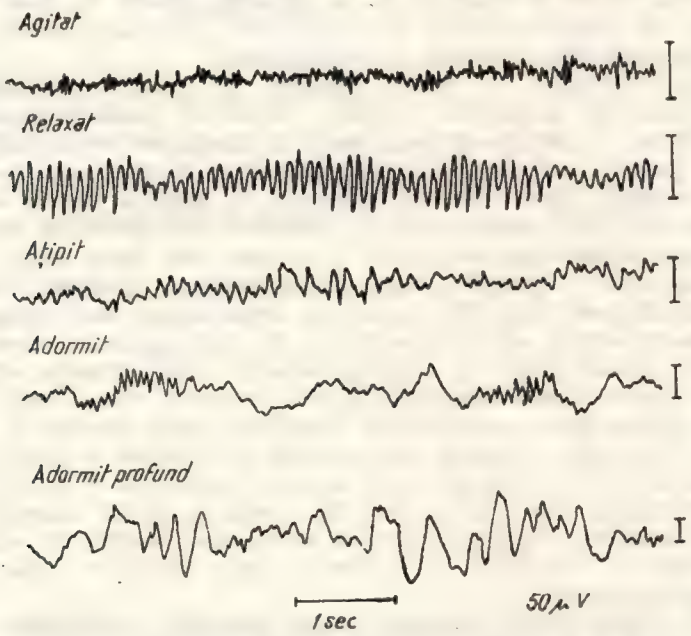


Fig. 291. — Înregistrări electroencefalografice în timpul agitației, relaxării și diferitelor grade de somn. În înregistrarea a 4-a, ritmurile de 14/sec., suprapuse pe unde lente, sînt denumite „fusuri de somn". A se observa că agitația se caracterizează printr-o frecvență rapidă și o amplitudine mică și că diferitele grade de somn sînt marcate printr-o neregularitate crescîndă și prin apariția „undelor lente". (După Jasper, în Penfield și Erickson, *Epilepsy and cerebral localisation*, Springfield, Ill., Charles C. Thomas, 1941).

unei leziuni de focar. Leziunile epileptogene produc unde mai scurte sau o „activitate de vîrf focală".

Epilepsia. Principalele tipuri de epilepsie dau loc la electroencefalograme caracteristice în timpul accesului și la anomalii mai puțin pronunțate și mai puțin caracteristice, în intervalul dintre accese [15]. Totuși acestea din urmă prezintă o importanță mai mare din punctul de vedere al diagnosticului. Fig. 292 prezintă succesiunea fenomenelor electrice în timpul unei convulsii prin electroșoc, care reproduce accesul de *grand mal* la om. Activitatea rapidă se observă în perioada tonică, iar faza clonică se caracterizează prin complexe de unde de vîrf lente, sincrone cu convulsiile clonice. Starea de stupoare de după acces este însoțită de unde cu voltaj ridicat, lente, care devin foarte pronunțate după repetarea convulsiei. Accesele de *petit mal* constau din dispariția, pentru moment, a reactivității și conștiinței, însă fără cădere, stare care, pentru observator, se manifestă frecvent exclusiv printr-o privire fixă. EEG prezintă o undă dublă rapidă și lentă (vîrf-undă), repetată cu frecvențe de aproximativ

3/sec. *Epilepsia psihomotorie,* numită mai corect *automatism epileptic,* provine de regulă dintr-un focar situat în lobul temporal. Accesul ia forma unei comportări stereotipe, adesea a unei declanşări emoţionale, de care bolnavul nu-şi mai aminteşte ulterior *.

Baza fiziologică a EEG. Există numeroase date care arată că existenţa EEG depinde de proprietăţile electrice ale celulelor corti-

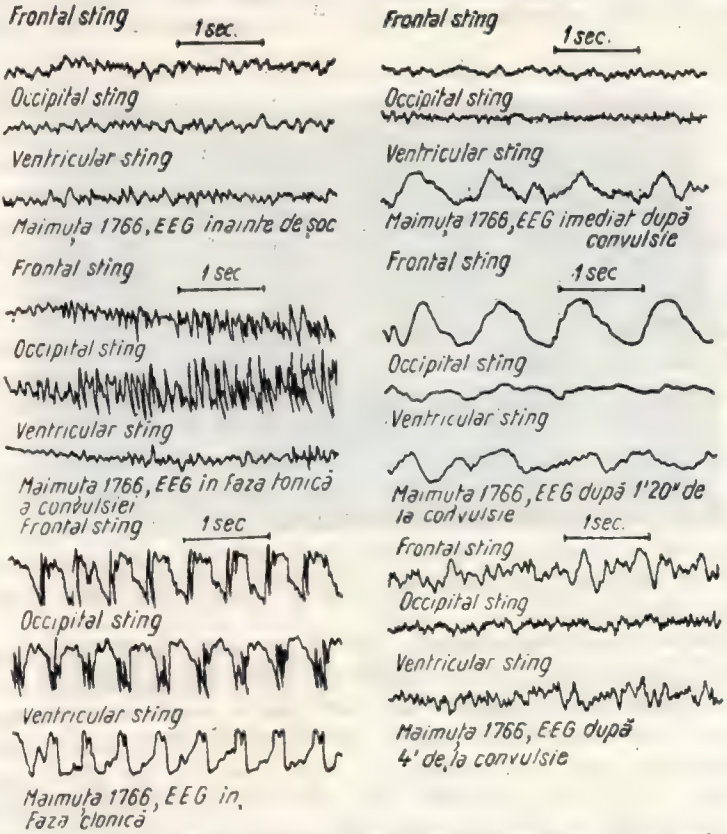


Fig. 292. — Înregistrări electroencefalografice ale fazelor succesive ale unei convulsii prin electroşoc la o maimuţă. Un electrod a fost plasat pe ventricului laterali. A se observa îndeosebi „undele lente" care apar la 1'20" după convulsie. Acestea erau însoţite de stupoare, care a devenit mai prelungită după convulsii repetate. (După Lennox şi colab., *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.,* 1951, 3 : 63).

cale. Anumite caracteristici ale proceselor esenţiale pot fi presupuse pe baza proprietăţilor fundamentale ale celulelor individuale. După cum se arată în capitolul al 2-lea, constanta electrică de spaţiu a corpului celular este atît de mare, încît corpul celulei trebuie să se comporte ca o uni-

* În acest caz, ca şi în alte cazuri de epilepsie care iau naştere în afara zonei senzoriale şi a celei motorii, este vorba de un element puternic de „paralizie" mai curînd decît de stimularea unei funcţii.

tate, adică să nu manifeste proprietăţi de dipol. Pe de altă parte, proiecţiile dendritice foarte mici ale corpului celular posedă, din cauza rezistenţei lor interne ridicate, constante de spaţiu mai mici decît propria lor lungime. Aceasta înseamnă că ele pot fi observate ca dipoli mobili, printr-un electrod la distanţă, introdus în acelaşi volum-conductor. Din această cauză, unii consideră că EEG rezultă din sumaţia activităţii dendritice (şi în special din orice proiecţie orientată vertical, care ar putea fi în medie mai apropiată de suprafaţa electrodului şi ar prezenta un unghi solid mai mare).

Pentru ca să existe unde ca acelea care se văd pe EEG, trebuie să prevaleze un alt fapt decît o distribuţie la întîmplare a activităţii celulare. S-au făcut încercări pentru a explica atît apariţia sincronă, cît şi repetarea regulată a activităţii celulare, fie printr-o activitate de „reverberaţie" în circuite neuronale închise, fie ca o consecinţă a unor modificări „spontane", ritmice de excitabilitate a diferiţilor neuroni. Examinarea mediului în care se află o celulă corticală ne duce la o înţelegere calitativă a ultimei explicaţii. Dacă ramificaţiile dendritice întinse ale unui neuron cortical participă la activitatea celulelor vecine, întreaga membrană celulară va fi influenţată de difuziunea electronică a unor astfel de modificări. Prin urmare, în absenţa unui influx întrerupător, excitabilitatea celulelor în cadrul unei grupări locale va avea tendinţa să varieze ca o unitate. În mod identic, gruparea locală va excita pe cale sinaptică alţi neuroni aflaţi în strîns sincronism cu ea. Procesul devine astfel un proces statistic, în cadrul căruia eventual întregul sistem tinde să varieze în ceea ce priveşte excitabilitatea ca o unitate la o frecvenţă unică. Procesul ar putea fi întrerupt printr-un influx aferent. La sfîrşitul unei astfel de dominări aferente, sistemul îşi va restabili lent starea sa de repaus sau „inactivă".

Potenţialele corticale evocate. Pe lîngă activitatea electrică continuă a scoarţei cerebrale, diferite modificări electrice discontinui pot fi provocate prin stimularea organelor de simţ sau a unui punct oarecare de-a lungul căilor ascendente spre scoarţa cerebrală. Studiile asupra unor astfel de potenţiale au dus la concluzia că două sisteme de fibre leagă organele de simţ cu scoarţa cerebrală, unul din sisteme desfăşurîndu-se direct prin trei sau patru neuroni cu un înalt grad de organizare topografică, iar celălalt sistem ramificîndu-se din calea directă la nivelul bulbar, trecînd apoi prin substanţa reticulară a trunchiului cerebral şi prin diencefal şi terminîndu-se eventual în mod difuz în scoarţa cerebrală. O componentă separată a ultimei căi se termină difuz la nivelul talamusului. Proprietăţile acestor două sisteme sînt larg cunoscute prin potenţialele pe care le produc în scoarţă şi prin modul în care declanşează sau modifică fenomenele ritmice de potenţial. Aceste proprietăţi vor fi descrise înainte de a discuta problema căilor din punct de vedere neuroanatomic.

Răspunsul unei singure unităţi corticale. Două categorii de modificări ale potenţialelor au loc în scoarţă în urma stimulării unui organ de simţ: 1) O modificare foarte bruscă, care durează 1—2 milisec. şi 2) o variaţie de voltaj cu o desfăşurare mai lentă şi cu o durată mult mai mare. Prima modificare este asociată cu cîmpul elec-

tric din imediata vecinătate a unei celule corticale active şi este denumită de obicei „răspuns de unitate" sau „descărcare a undei de vîrf a unităţii". Pînă recent nu am dispus de tehnici pentru observarea sistematică *prelungită* a unei asemenea activităţi a unităţii cortexului (1). Se utilizează microelectrozi (cu diametrul vîrfului de 0,5—5 μ) pentru a se evita lezarea celulei a cărei activitate se studiază. Tipurile de activitate ale celulelor corticale au fost constatate a fi foarte complexe, însă este posibilă o apreciere generală: *nici un parametru al răspunsului unităţii nu este invariabil* (fig. 293). Studiile statistice[2, 54] au arătat însă că există

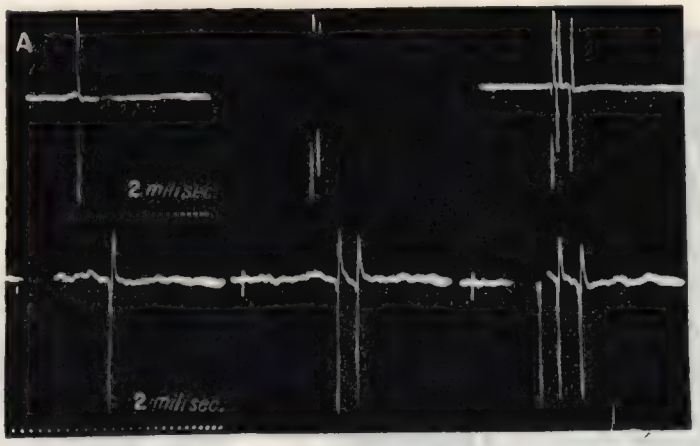


Fig. 293. — Undele de vîrf a două unităţi (A, B) înregistrate din girusul postcentral de maimuţă (sînt prezentate variaţia latenţei iniţiale a undelor de vîrf şi numărul de unde de vîrf pe descărcare, în cazul înregistrării a trei momente diferite). A se observa stabilitatea generală a formei undei de vîrf pentru fiecare unitate. Unda pozitivă în jos. (Towe şi Amassian, *J. Neurophysiol.*, 1958, *21*: 292).

între unităţi diferenţe sistematice reale în ceea ce priveşte tipul de descărcare; deosebirile în ceea ce priveşte aspectul cronologic sînt considerate de unii autori că ar reda informaţii senzoriale.

Răspunsul evocat primar. Cînd un macroelectrod este aplicat pe suprafaţa corticală, este posibil să se înregistreze al doilea tip de modificare de potenţial electric, menţionat mai sus. Excitarea unui organ de simţ, a unui nerv senzorial sau a unui nucleu de releu talamic are ca rezultat un potenţial bifazic foarte mare (peste 0,5 V) (fig. 294 *A, B*) limitat la ariile receptoare senzoriale ale scoarţei. După cum s-a arătat mai înainte, astfel de răspunsuri sînt utilizate pentru a reprezenta proiecţia suprafeţei corporale, a retinei sau a melcului pe ariile corticale senzoriale. Această reprezentare este posibilă, deoarece răspunsul primar rezultă din activitatea sincronă din căile clasice, senzoriale, cu conducere rapidă, care prezintă un înalt grad de organizare topografică.

Nu putem indica o structură corticală unică drept sursă a potenţialelor corticale mari. Sursa răspunsului primar este situată cu aproximativ

0,3—0,6 mm sub suprafaţa piei mater, după cum rezultă din inversarea potenţialului o dată cu profunzimea, arătată în fig. 294 *D*. Acesta este aproximativ nivelul de terminare a fibrelor aferente talamocorticale. Răspunsul evocat primar începe în momentul cînd activitatea se desfăşoară în ramificaţiile terminale fine ale acestor fibre şi durează pe toată perioada activităţii lor. Unităţile corticale izolate se descarcă pe toată durata răspunsului primar; printre aceste unităţi există celule ai căror axoni se proiectează în trunchiul cerebral şi în măduva spinării prin calea piramidală.

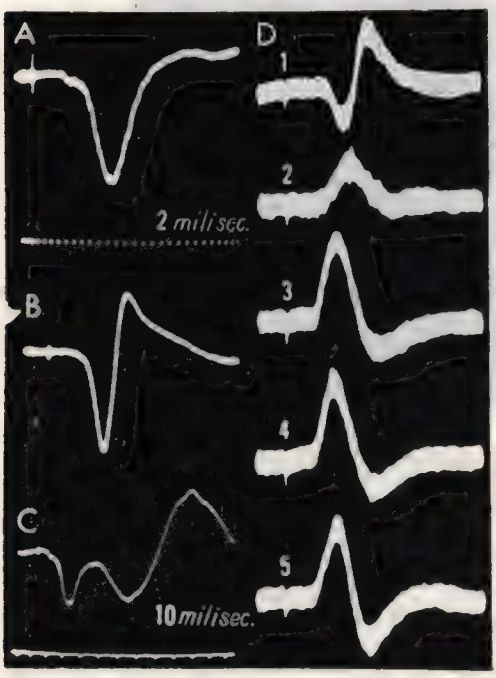


Fig. 294. — Descărcarea evocată primară la pisică. A — răspunsul primar înregistrat de pe suprafaţa corticală a ariei somatosenzoriale I. *B* — răspuns primar înregistrat din aria somatosenzorială II. *C* — răspuns primar şi descărcare secundară din aria I. *D* — trasee microelectrodice suprapuse ale suprafeţei (1) în trepte de 480 pînă la 1920 μ (5), arătînd inversarea descărcării primare şi modificarea latenţei răspunsului iniţial, o dată cu profunzimea.

Unde repetitive. La animalul supus unei anestezii uşoare, descărcarea primară este uneori urmată de o scurtă serie de 8—12 unde pozitive pe secundă. Aceste unde, produse de descărcarea răspunsului primar în talamus, au fost descrise sub numele de postdescărcare talamică (Adrian) şi ca rezultat al unui circuit de reverberaţie între talamus şi cortex (Chang). Ele sînt limitate la aceeaşi arie corticală, ca şi descărcarea primară.

Descărcarea secundară. În anestezia profundă, răspunsul evocat primar este frecvent urmat de o a doua undă pozitivă-negativă (fig. 294 *C*), care apare în ambele emisfere după o latenţă întrucîtva uniformă (30—80 milisec.). Acest fenomen nu depinde de difuziunea activităţii de la focarul primar, ci pare să fie mediat prin sistemul difuz de proiecţie descris mai sus. Descărcarea secundară este în foarte strînsă legătură cu următoarele două fenomene.

Declanşările corticale spontane. Sub o anestezie moderată pînă la profundă şi în absenţa unei stimulări senzoriale cunoscute, apare şi dispare o succesiune de unde cu o frecvenţă de 8—12/sec., de-a lungul unor arii largi ale ambelor emisfere şi în strîns sincronism. Aceste unde negative de suprafaţă se aseamănă în mod izbitor cu „fusele de somn" şi cu ritmul alfa (fig. 295). Fenomenul nu este cu adevărat un potenţial evocat deşi o activitate similară de declanşare poate fi produsă prin stimularea sistemului reticular talamic [9]. Prezenţa declanşărilor corticale spontane împiedică apariţia descărcării secundare generalizate — în mod evident un proces „ocluziv". O asemenea activitate de

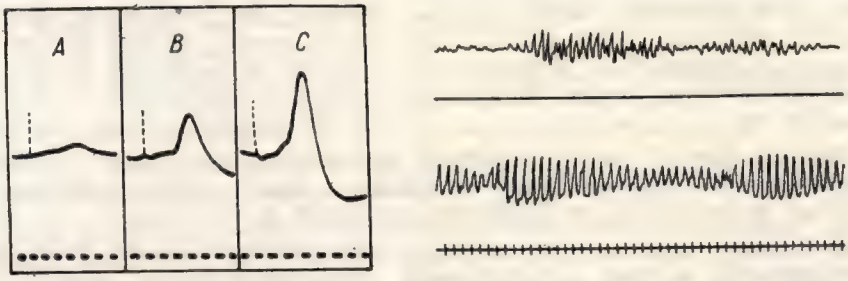


Fig. 295. — *Stînga:* răspuns cortical de recrutare la trei şocuri succesive aplicate în regiunea talamică intralaminară. Linia verticală iniţială este un şoc artefact. Negativitatea este reprezentată sus. *Dreapta:* o declanşare „spontană" 1—12/sec. (înregistrarea superioară) şi un răspuns care creşte şi dispare (înregistrarea inferioară) la şocuri repetate continuu aplicate în regiunea talamică intralaminară. Linia bazală reprezintă semnalul de aplicare a stimulului. (După Morrison şi Dempsey, *Amer. J. Physiol.*, 1942, *135*: 281).

declanşare poate fi considerată ca o manifestare, nu ca o cauză, a creşterii şi dispariţiei periodice a excitabilităţii în sistemul „latent", deoarece majoritatea răspunsurilor provocate sînt potenţate în timpul activităţii de declanşare şi reduse în perioadele dintre declanşări.

Răspunsul de recrutare. Şocuri repetate care se aplică pe nucleii talamici intralaminari produc o serie de potenţiale bifazice (negativ-pozitive) în ambele emisfere după o latenţă de 15—60 milisec. Dacă se emit 15 stimuli/sec., amplitudinea potenţialelor se constituie în timpul primelor şocuri (fig. 295) şi după aceea creşte şi descreşte cu o frecvenţă de 8—12/sec. [40]. Nu numai că forma şi frecvenţa acestui răspuns sînt identice cu acelea ale declanşărilor corticale spontane, dar şi distribuţia în scoarţă este identică cu aceea a activităţii de declanşare. Descoperirea acestui fenomen [40] şi o observaţie făcută de Bremer, descrisă ulterior, au constituit baza pentru analiza fiziologică a electroencefalogramei.

Baza nervoasă a răspunsului de recrutare şi a declanşărilor spontane. Studiul potenţialelor corticale care rezultă din stimularea talamusului au dus la o clasificare nouă, funcţională, a nucleilor talamici. Deoarece stimularea focală a nucleilor de releu şi de asociaţie are ca rezultat o activitate de scurtă latenţă (1—5 milisec.) localizată în cortex, aceste formaţiuni sînt considerate ca „nuclei tala-

mici specifici" *. Stimularea altor nuclei talamici are ca rezultat o activare corticală extinsă, bilaterală, de tipul recrutării. Aceşti nuclei sînt consideraţi „nuclei talamici nespecifici". Ei cuprind nucleii liniei mediane şi intralaminari, nucleul anteroventral şi nucleul reticular lateral. Deşi stimularea acestor nuclei are uneori asupra activităţii electrice corticale un efect diferit de acela al stimulării sistemului reticular al trunchiului cerebral, totuşi nucleii sînt în ansamblu consideraţi ca fiind o continuare a substanţei reticulare mezencefalice.

Întrucît nucleii talamici nespecifici nu sînt suficient dotaţi cu fibre de proiecţie spre scoarţă, McLardy [38] a presupus că efectul lor asupra activităţii corticale este în funcţie de un sistem de difuziune intratalamic, care activează nucleii talamici specifici de releu şi de asociaţie. Starzl şi Magoun [51] s-au alăturat mai tîrziu acestei păreri. Totuşi, cînd Hanbery şi Jasper [17] au distrus selectiv nucleii de releu sau de asociaţie şi au stimulat apoi centrul median sau nucleul ventral anterior, au apărut potenţiale de recrutare în scoarţa pe care se proiectează nucleii de releu, De fapt, în nucleul ventral anterior, s-a constatat o „intrare" în scoarţă pentru sistemul talamic difuz (nespecific). Acest nucleu, care este eficient în special în producerea răspunsurilor de recrutare şi care este esenţial pentru apariţia unor astfel de răspunsuri în scoarţă după stimularea centrului median, se proiectează intens pe cortexul „motor".

Rose [47] şi Chow [6] au arătat că nucleul reticular al talamusului se proiectează de asemenea pe scoarţă în mod sistematic. Axul anteroposterior al nucleului este reprezentat mediolateral pe cortex; axul dorsoventral are o dispoziţie caudorostrală. Hanbery şi colab. [16] au presupus că nucleul reticular talamic reprezintă fluxul eferent final spre cortex al sistemului reticular. Magoun [33] susţine că nucleul ventral anterior şi porţiunea din nucleul reticular, situată în faţa acestuia, formează proiecţia reticulară talamică corticopetă.

Reacţia de trezire [33]. S-a dovedit astăzi că electroencefalogramele animalului treaz şi adormit sînt net diferite şi că stimularea aferentă poate transforma EEG în tipul „rapid". Ultimul fenomen a fost denumit, în mod diferit: „reacţie de trezire", „desincronizare" sau „activare". Moruzzi şi Magoun [41] au descoperit că stimularea substanţei reticulare a creierului a produs un fenomen asemănător trezirii (fig. 296) şi a interpretat acest efect ca o desincronizare a activităţii celulare corticale. Bremer [2] a arătat mai înainte că la pisica neanesteziată predomina, după secţiunea transversală bulbospinală *(encefal izolat)*, un tip de trezire, dar că după o secţiune transversală mezencefalică, care menţine irigaţia sanguină intactă *(creier izolat)*, scoarţa este cuprinsă de un fel de somn.

* Numele provine din lucrările lui Lorente de Nó, care a descris două tipuri de fibre aferente talamocorticale pe preparate Golgi. Fibrele aferente „specifice" pornesc din nucleii de releu şi se termină cu mai multe terminaţii sinaptice în stratul al IV-lea, însă prezintă puţine ramificaţii laterale în scoarţă. Ele formează astfel o proiecţie punct cu punct. Fibrele aferente talamocorticale „nespecifice" se termină mai puţin profuz, însă mai extins, dînd ramuri nu numai la o arie citoarhitectonică, ci poate la mai multe. Originea lor talamică nu este cunoscută anatomic; este problematic dacă astfel de fibre aferente formează sistemul de proiecţie talamocortical difuz.

Ultima secţiune lipseşte porţiunea rostrală a sistemului nervos de influxurile aferente *trigeminal* şi vestibular, care menţin aspectul de trezire în cazul creierului izolat. Deşi se credea înainte că sosirea impulsurilor pe căile senzoriale clasice ar constitui cauza hiperactivităţii scoarţei cerebrale prin aplicarea unui stimul senzorial, studiul efectuat de Magoun şi colab. [32, 52]

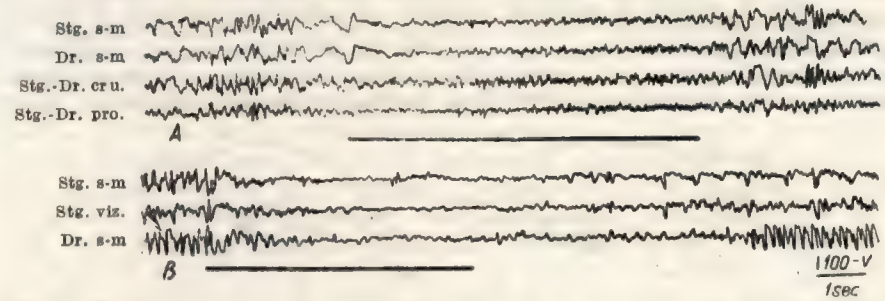


Fig. 296. — Desincronizarea activităţii electrice a scoarţei prin stimulare bulboreticulară stîngă în perioada marcată prin linia neagră orizontală. A provine de la un „creier izolat" de pisică uşor anesteziată. *B* provine de la o pisică indemnă, anesteziată profund cu cloralosan. Prescurtările din stînga arată originea activităţii: ariile senzorialmotorii (s-m), girusul cruciat (cru.) sau *proreus* (pro.) şi aria vizuală (viz.). (Din Moruzzi şi Magoun, *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.*, 1949, *1*: 455).

a arătat altceva. După cum se vede în fig. 297, cauza reală este reprezentată de impulsurile transmise la un sistem de fibre care se ramifică din sistemele senzoriale clasice şi care străbat o cale multisinaptică prin substanţa reticulară a creierului. Aceasta explică de ce un stimul senzorial provoacă un potenţial în ariile somatosenzoriale în decurs de 10 milisec., în timp ce modificările ritmului alfa, asociate cu stimularea senzorială, apar numai după 40—60 milisec.

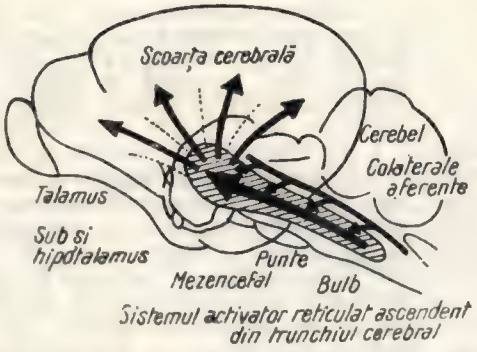


Fig. 297. — Secţiune sagitală prin creierul de pisică, punînd în evidenţă baza nervoasă a reacţiei de „trezire". (Din Starzl şi colab., *J. Neurophysiol.*, 1951, *14*: 479).

Stimulii senzoriali experimentali provoacă înlocuirea potenţialelor intens sincronizate, de mare amplitudine şi lungă durată, ale somnului provocat prin barbiturice, printr-o activitate rapidă, de amplitudine joasă, proces care este denumit „desincronizare". Este evident că sosirea impulsurilor nervoase la scoarţă prin căile senzoriale curente nu „trezeşte" scoarţa cerebrală, deoarece un stimul senzorial va continua să provoace reacţia corticală de trezire chiar dacă aceste căi sînt întrerupte de o leziune situată lateral în mezencefal. Nucleii de releu ai talamusului au fost ocoliţi iar impulsurile mai ajung încă la scoarţă. Leziunile mediane care întrerup substanţa reticulară situată central împiedică reacţia de trezire. În mod consecvent, potenţialele evocate pot fi înregistrate

în substanța reticulară după stimularea senzorială. În trunchiul cerebral, colateralele emise de sistemul somatosenzorial și de cel auditiv pătrund în substanța reticulară centrală. Impulsurile se ridică încet și pătrund în hipotalamusul dorsal, în subtalamus și în porțiunea reticulară și ventromediană a talamusului. Pe de altă parte, nucleii de releu și de asociație nu sînt activați prin stimularea reticulară mezencefalică. Astfel trezirea corticală se produce după distrugerea totală, cu excepția porțiunii bazale a talamusului și hipotalamusului.

Caracterul similar al activării corticale sau al desincronizării care rezultă din stimularea sistemului reticular ascendent și care însoțește trezirea „normală" poate fi observat prin compararea fig. 291 și 296. Starea asemănătoare cu somnul a scoarței în cazul „creierului izolat" al lui Bremer a fost analizată în experiența reprezentată în fig. 298. Cînd sistemele aferente ascendente erau în-

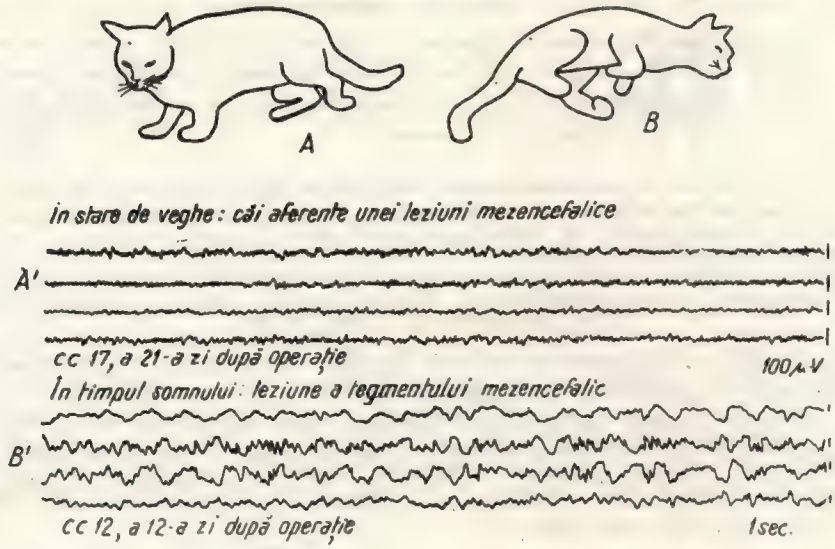


Fig. 298. — Comportament tipic și înregistrări EEG la pisici cu o leziune mezencefalică care menajează tegmentul (A și A') și cu o leziune a tegmentului (B și B'). Pisica B era continuu adormită sau în stare de comă în timpul supraviețuirii sale după operație. (După Lindsley și colab., *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.*, 1950, 2 : 483).

trerupte în mezencefal, animalul era treaz și EEG avea aspectul corespunzător. Dacă însă sistemul reticular de activare era întrerupt prin leziuni situate median, animalul era în stare de somnolență continuă, iar EEG prezenta unde lente și fusuri tipice pentru somn. În felul acesta, în ciuda integrității căilor senzoriale și motorii lungi, animalul nu era „conștient" și nu se mișca.

Asemenea observații explică stările de akinezie care se produc clinic și care pot fi provocate experimental prin leziuni în regiunea substanței cenușii din jurul apeductului și a hipotalamusului posterior. Dacă se studiază înregistrările EEG prezentate în acest capitol, vom vedea că EEG variază de la răspunsul de înaltă frecvență caracteristic stării de excitație la activitatea mai lentă a stării de relaxare, mergînd pînă la activitatea lentă din timpul somnului și la undele lente ale stării de stupoare consecutivă convulsiilor prin electroșoc[29]. Se înțelege că, prin extrapolare, acest sistem reticular ascendent poate produce, prin suprasolicitarea scoarței, o hiperactivitate a acesteia și, implicit, răspunsurile rapide, fuga de idei și logoreea care caracterizează mania. Dacă lucrurile stau într-adevăr astfel, s-au făcut primii pași pentru înțelegerea definitivă a psihozelor.

Ariile de asociaţie

Ariile de asociaţie ale creierului — arii care erau considerate în trecut ca destinate fibrelor de proiecţie talamică — ocupă scoarţa homotipică a regiunii frontale şi temporale. Acolo unde aceste arii se mărginesc cu ariile senzoriale sau motorii, scoarţa prezintă o structură de tranziţie (capitolul al 11-lea). Se deosebesc trei arii generale de asociaţie: 1) frontală, 2) temporală anterioară, 3) parietotemporopreoccipitală. Aceste regiuni corticale sînt recente din punct de vedere filogenetic, prezentînd o dezvoltare deosebit de accentuată la primate, şi ele devin mielinizate mai tîrziu decît ariile primare senzoriale şi motorii. Termenul de „arii de asociaţie" este întrucîtva impropriu, deoarece el nu reuşeşte să redea întregul conţinut al activităţii acestor regiuni. De exemplu, modificările personalităţii, hiperactivitatea etc., consecutive leziunii ariilor de asociaţie, nu reprezintă desigur perturbări ale funcţiei de asociaţie. Aceste arii sînt arii de proiecţie, prin faptul că primesc fibre corticopete de la diferiţi nuclei talamici. Sectorul frontal primeşte într-un mod sistematic fibre de la porţiunea laterală întinsă (neotalamică) a nucleului medial dorsal al talamusului [55]. Girusul cingulat anterior primeşte fibre de la hipotalamus prin fasciculul Vicq d'Azyr şi prin nucleii talamici anteriori; regiunea hipotalamică respectivă primeşte fibre de la nucleii talamici ai liniei mediane prin intermediul porţiunii mediale (cu celule mari) a nucleului medial dorsal. Nucleul pulvinar, care este un nucleu talamic mare şi recent dezvoltat, se proiectează pe întreaga arie parietotemporopreoccipitală (cu excepţia insulei şi a circumvoluţiei temporale superioare) şi pe suprafaţa laterală a lobului temporal. Nucleul lateral posterior se proiectează de asemenea pe cortexul de asociaţie parietal. Pe lîngă aceste conexiuni, întreaga scoarţă cerebrală primeşte, aşa cum am menţionat mai înainte, fibre de la nucleul reticular al talamusului [6, 47].

Lobul prefrontal. Aria frontală de asociaţie, cunoscută uneori sub denumirea de aria sau lobul prefrontal, ocupă polul anterior al lobului frontal. Ea se întinde complet pe suprafaţa orbitală a lobului frontal şi se unifică posterior cu formaţiunile olfactive. Aria 8 constituie marginea sa posterioară pe suprafaţa dorsolaterală a emisferelor; aceasta este o arie de tranziţie, prin faptul că îndeplineşte atît funcţii premotorii, cît şi funcţii prefrontale. Deoarece suprafaţa „liberă" şi cea orbitală a lobului frontal sînt ariile de proiecţie ale unui singur nucleu (nucleul medial dorsal, porţiunea laterală), Rose şi Woolsey [48] sînt de părere că aceste regiuni trebuie considerate ca o unitate. Ei au denumit această regiune cortexul „orbitofrontal". Conexiunile sale eferente includ hipotalamusul (direct şi prin nucleul medial dorsal) [56] şi neocerebelul (cale frontopontină). Această regiune trimite fibre nu numai la nucleul dorsomedial al talamusului, dar şi la porţiunile anterioare şi ventrale ale nucleilor talamici laterali, precum şi la nucleul reticular.

Reflexele, postura şi mişcarea nu sînt afectate prin extirparea cortexului orbitofrontal. Totuşi se produc tulburări nete de comportament. Spre deosebire de funcţiile de vorbire, tulburările de comportament se manifestă numai în cazul lezării bilaterale a ariilor frontale. Nu este mult (în 1922) de cînd Bianchi a descris rezultatele extirpării ariilor orbitofrontale la animale pe baza observaţiilor cu „ochiul liber". De atunci au fost

decelate tulburări de comportament precise, care pot fi puse în evidență obiectiv, și au fost elaborate metode pentru determinarea cantitativă a acestor comportamente.

Hiperactivitatea [7, 25, 31, 49]. Extirparea întregului lob orbitofrontal sau a subariilor sale la maimuțe provoacă o stare de hiperactivitate, manifestată printr-un mers sau o pășire stereotipă foarte asemănătoare acelora ale unor animale din grădinile zoologice (în special carnivore). Mersul este fără țintă. El se desfășoară ore întregi aproape fără pauză, dar încetează la întuneric. În forma sa extremă, are un aspect aproape maniacal. Această hiperactivitate, ca și hiperactivitatea anumitor copii-problemă, este oprită cu ajutorul amfetaminei și al unor alte excitante cerebrale. Această stare a fost observată la pisici, șobolani și maimuțe, dar nu la cimpanzei și om. Într-o măsură oarecare, întregul cortex orbitofrontal participă la reglarea activității [25], însă leziunile bilaterale ale porțiunilor posterioare ale suprafeței orbitale (aria 13 Brodmann) provoacă o hiperactivitate aproape maximă [49]. Livingston și colab. [31] au studiat din punct de vedere cantitativ activitatea înainte și după leziuni ale ariei 13 și au apreciat că activitatea crește de 8—16 ori după lezare. Instalarea hiperactivității se produce cel mai rapid după leziunile ariei 13, unele extirpări prefrontale care cruță această regiune nu au ca rezultat o hiperactivitate accentuată.

Este paradoxal faptul că perioada de hiperactivitate este precedată de o perioadă de hipoactivitate: apatie evidentă, căderea capului, mișcări lenețe, inexpresivitate și o tendință de a privi fix în spațiu și de a ignora prezența oamenilor din jur. Această stare durează de la cîteva zile pînă la 2—3 săptămîni după operație. Ea dă treptat naștere la „accese" de mers stereotip, presărate în decursul perioadelor de intactivitate; perioadele de activitate devin treptat mai prelungite. O dată stabilit, mersul persistă nedefinit (fig. 299). Cînd hiperactivitatea este accentuată, activitățile întîmplătoare — diferitele tipuri de manipulări și posturi, jocul rapid al mimicii, mișcările capului și ale ochilor — sînt înlocuite de un mers stereotip și/sau de o stare de liniște.

Dovezi recente denotă că hiperactivitatea poate rezulta din întreruperea fibrelor care merg la hipotalamus, deoarece la șobolani leziunile din regiunile septale — preoptice [35] dau loc la un comportament de alergare continuă, care amintește pe acela consecutiv stimulării anumitor arii hipotalamice prin electrozi implantați [34]. Leziunile capului nucleului caudat al maimuței produc de asemenea o hiperactivitate care diminuează la întuneric; este interesant că aceste leziuni nu trebuie să fie bilaterale pentru a-și produce efectul [8]. Smith și De Vito [50], folosind tehnica Nauta, au observat o degenerescență a terminațiilor fine ale capului nucleului caudat la maimuță, după extirparea lobului prefrontal. Această constatare arată relația intimă a nucleului caudat cu aria de asociație frontală. Degenerescența ariei preoptice a fost de asemenea constatată.

Răspunsul întîrziat [7, 22, 25, 36]. Răspunsurile față de mediul înconjurător imediat, sub raport temporal și spațial, constituie o mare parte din comportamentul unui animal. Totuși, multe răspunsuri, deși provocate de situația imediată, își datoresc orientarea informației senzoriale dobîndite anterior. Din punct de vedere experimental, această capacitate este verificată prin testul răspunsului întîrziat, care se poate prezenta sub diverse forme. Într-unul din teste, i se arată printre bare unei

maimuțe sau unui cimpanzeu o bucată de mîncare, așezată dedesubtul unuia din două sau mai multe vase pe o tavă glisantă. După aceea se coboară în fața animalului o ușă opacă pentru un interval de timp anumit. Tava este apoi împinsă înainte și se ridică ușa, permițîndu-i-se animalului să ajungă la vase. Animalul este lăsat să aleagă un vas și își primește răsplata, dacă alege vasul corespunzător. O maimuță normală alege vasul adecvat după un interval de aproximativ 90 de secunde între vederea

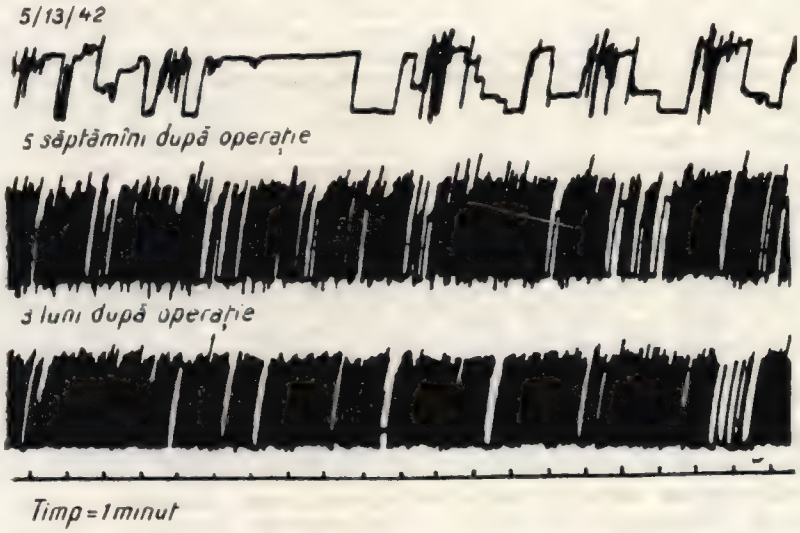


Fig. 299. — Înregistrări ale activității la maimuțe înainte și după leziuni orbitale posterioare. Fundul mobil al cuștii se sprijină pe o pernă pneumatică conectată cu un tambur, care înregistrează pe un kimograf. Orice mișcare spre sau de la extremitatea care se află pe pernă provoacă o excursie a peniței de înregistrare, înălțimea excursiei oglindind în linii mari amplitudinea mișcării animalului. În înregistrarea de sus, se observă diferite tipuri de activitate și frecvență a mișcărilor mici ale unei maimuțe normale, indicate prin excursiile reduse ale peniței. A doua și a treia înregistrare prezintă hiperactivitatea provocată prin extirparea bilaterală a ariei 13. S-a observat absența pauzelor mai lungi de cîteva secunde, precum și faptul că hiperactivitatea nu era diminuată la 3 luni după operație. (După Ruch și Shenkin, *J. Neurophysiol.*, 1943, *6*: 349).

mîncării și alegerea vasului. După extirparea orbitofrontală bilaterală, chiar și întîrzieri reduse de numai 5 secunde fac ca alegerea reușită să fie o problemă de noroc; animalul este complet dezorientat în alegerea vasului care conține hrana. Nici extirparea unilaterală a lobului frontal, nici extirparea altor arii cerebrale, nu are acest efect. Nici o altă porțiune a scoarței cerebrale nu poate înlocui ariile orbitofrontale sub raportul acestei capacități, deoarece experiența nu poate fi reînsușită. De asemenea eșecul total al testului răspunsului întîrziat nu este datorit unei tulburări generale a inteligenței sau capacității de învățare. După lobectomia frontală, maimuțele pot învăța sau reține un fapt de discriminare vizuală tot atît de bine ca și maimuțele normale. Mai mult decît atît, efectuarea

cu succes a testului „bastonului şi platformei", care dovedeşte capacitatea unui animal de a rezolva probleme complexe, denotă că nu este implicată o deficienţă generală de inteligenţă.

Un cimpanzeu aflat într-o cuşcă cu bare este aşezat în faţa unei platforme pe care se află ceva de mîncare şi un baston sau o greblă. Hrana se găseşte dincolo de lungimea braţului maimuţei, dar se poate ajunge la ea dacă se utilizează grebla. După ce maimuţa îndeplineşte această sarcină, se introduc o serie de bastoane, un baston mai scurt fiind folosit pentru a apuca un altul mai lung etc., pînă cînd se obţine un baston suficient de lung spre a ajunge la mîncare. Un cimpanzeu care a fost supus unei lobectomii orbitofrontale este capabil să sesizeze aceste relaţii şi să manifeste un răspuns care să comporte folosirea a patru bastoane, însă numai dacă ansamblul problemei este evident pentru el în acelaşi moment. Dacă se folosesc două platforme, animalul lobectomizat eşuează total cînd trebuie să transporte un baston de pe o platformă pe cealaltă, cu scopul de a obţine bastonul mai lung următor, iar dificultatea este şi mai mare cînd este vorba de un singur baston, iar hrana se găseşte pe cealaltă platformă. Soluţionarea corectă a problemei care comportă două platforme, ca şi aceea a testului răspunsului întîrziat, cere ca comportamentul să fie determinat de amintirea celor petrecute anterior, adică de amintirea experienţei senzoriale recente. Aproximativ aceeaşi capacitate se cere în proba alternării întîrziate, în care animalul este învăţat să efectueze întoarceri alternative la dreapta şi la stînga şi să-şi amintească ce întoarcere urmează să execute, în ciuda faptului că, după fiecare întoarcere, s-a produs o întîrziere forţată. Şobolanii prezintă deficienţe nete în rezolvarea acestei probleme după lezarea bilaterală a polilor frontali. Maimuţele cu leziuni similare prezintă deficienţe în proba alternării duble, în care alegerile corecte sînt DDSSDDSS *.

Deficienţa fundamentală poate consta în: 1) lipsa participării; 2) diminuarea pasivă a „procesului mintal" sau 3) intervenţia activă în proces, adică distragerea atenţiei. Într-adevăr, reducerea stimulilor externi prin eliminarea iluminatului în timpul perioadei de întîrziere, administrarea de sedative, expunerea obiectului corect din cele două care vor fi prezentate mai tîrziu sau „creşterea atenţiei faţă de stimul" au ca rezultat o mai bună executare a probelor de către maimuţele lobectomizate. Desigur pierderea capacităţii lor de a răspunde corect după o întîrziere nu este absolută.

Nevroza experimentală şi lobotomia frontală [30, 37, 43]. Anumite stări experimentale produc la animale comportamente ce se aseamănă mult cu comportarea nevrotică la om, deşi identitatea celor două stări nu este încă dovedită. Experienţa clasică a fost efectuată în laboratorul lui Pavlov în 1914 şi a constat din discriminarea unui cerc de o elipsă. Un cîine a fost „condiţionat" pentru a secreta salivă la prezentarea unui cerc, dar nu şi la apariţia unei elipse. Elipsa a fost apoi făcută treptat mai circulară, pînă ce diferenţa nu mai putea fi percepută. Antrenamentul continuu nu a reuşit să producă ameliorarea discriminării şi, într-adevăr, deprinderea s-a perturbat. Animalul prezenta o comportare nevrotică, pe care Pavlov [43] a descris-o după cum urmează:

„În acelaşi timp, întreaga comportare a animalului a suferit o bruscă transformare. Cîinele, liniştit pînă atunci, a început să schelălăie, să se zvîrcolească, să tragă cu dinţii de aparatul pentru stimularea electrică a pielii şi să muşte tuburile care uneau încăperea unde se afla animalul cu exteriorul, o comportare care nu a mai fost constatată pînă atunci. Fiind dus în camera

* D = dreapta, S = stînga *(N. trad.)*.

de experiență, cîinele a început să latre violent, ceea ce era de asemenea contrar obiceiului său; pe scurt, animalul prezenta toate simptomele unei nevroze acute".

Nevroza experimentală nu este numai un răspuns emoțional de moment. La oaie, nevroza continuă să influențeze comportamentul animalului și în afara experienței [30]. Înregistrările efectuate timp de 24 de ore ale activității spontane sau ritmului respirator și pulsațiilor cardiace au decelat existența obiectivă a unei stări de excitație, care persistă și în afara încăperii de experiență.

Maimuțele și cimpanzeii supuși la experiențe de discriminare apropiate de prag sau la alte experiențe dificile tind să manifeste un comportament nevrotic, identic acelora al cîinilor lui Pavlov. La un cimpanzeu foarte emotiv, care nu era capabil să efectueze cu succes reacții întîrziate în cadrul testelor preoperatorii, Jacobsen [22] a observat următorul comportament:

„Acest animal era foarte dornic de acțiune; însă el era foarte emotiv și profund tulburat, cînd făcea o greșeală. Accese de furii după o greșeală erau fenomene destul de frecvente. Animalul observa de aproape umplerea vasului cu hrană și scheuna încet, cînd vasul era așezat deasupra mîncării. Dacă experimentatorul cobora sau începea să coboare ușa opacă, pentru ca animalul să nu mai vadă vasul, acesta era imediat cuprins de furie, se rostogolea pe podea și prezenta emisiune de fecale și urină. După cîteva asemenea reacții în timpul perioadei de antrenament, animalul nu mai prezenta răspunsuri față de acest test, deși răspundea cu interes, dacă era examinat prin alte procedee. Antrenamentul în aceste condiții a continuat zilnic timp de 3 săptămîni. La început, animalul era dornic să intre în camera de experiență și, cînd era scos din locul său obișnuit, alerga spre cușca de experiență, deschidea ușa acesteia și intra în ea. Spre sfîrșitul acestei perioade însă, era necesar ca animalul să fie tras afară din cușca în care trăia și împins în cea de experiență. Aceasta era o „nevroză experimentală" completă, la fel cu aceea obținută de Pavlov prin procedeele „reflexelor condiționate".

După lobectomia frontală bilaterală, comportamentul animalului s-a modificat profund. El intra acum în camera de experiență și acționa cu vioiciune. Greșelile și eșecurile în obținerea hranei nu-i mai provocau manifestări emoționale, deși făcea mai multe greșeli decît înainte de operație. Ca să folosim expresia lui Jacobsen, „era ca și cum animalul s-ar fi lăsat în voia soartei".

Aceste observații făcute de Jacobsen, au constituit baza rațională pentru operațiile „psihochirurgicale" pe ariile frontale. În anul 1935, neurologul portughez Egas Moniz a introdus o operație, lobotomia frontală, menită să întrerupă majoritatea conexiunilor dintre aria orbitofrontală și porțiunile mai profunde ale creierului, fără să izoleze complet aceste porțiuni de restul scoarței cerebrale. Anumite simptome nevrotice ale omului, similare celor produse experimental la cimpanzeu, sînt modificate prin lobotomie. Efectele acestui procedeu sînt cele mai favorabile în cazul tulburărilor caracterizate prin tensiune emoțională, de exemplu în nevroza de anxietate, în depresiunea de involuție și în psihoza maniaco-depresivă. Aceasta nu înseamnă că bolnavul devine incapabil de a-și manifesta emoția; el poate fi chiar supraactiv din punct de vedere emoțional. Însă forța emoției sau legătura sa cu imaginația și procesele de gîndire este redusă. Stările anxioase, gîndurile sau deziluziile care au deprimat pe bolnav și i-au scăzut capacitatea pot persista, dar sînt acum

îndepărtate şi fără importanţă. Din păcate, alte elemente, de exemplu obligaţiile familiale, preocupările sexuale sau interesul pentru sentimentele altora, pot de asemenea să-şi piardă importanţa pentru bolnav.

Funcţia lobului frontal la om [11, 12, 19, 20]. Leziunea ariei orbitofrontale produce o diversitate uimitoare de simptome, greu de descris. Ele variază de la un bolnav la altul, chiar dacă leziunile sînt foarte asemănătoare. Leziunea poate fi naturală — traumatism sau tumoare — sau intenţională — lobotomie, lobectomie, topectomie sau girectomie *. Dacă leziunea este bilaterală sau nu, acest fapt prezintă desigur importanţă. Cazurile chirurgicale ne oferă datele cele mai concludente asupra fiziologiei lobului orbitofrontal la om. Totuşi, la aprecierea acestor date, trebuie să ţinem seama de posibilitatea ca cicatricea, mai curînd decît pierderea de ţesut cerebral, să constituie sursa activităţii anormale a lobului frontal şi cauza anomaliilor de comportament. Trei factori contribuie la diversitatea simptomelor: 1) simptomele nu au fost reduse la o descriere obiectivă; 2) diverşii cercetători scot în evidenţă simptome diferite şi 3) bolnavii sînt de obicei anormali de la început din punct de vedere psihiatric.

Tulburările de mai jos sînt unele dintre cele mai frecvent întîlnite.

Inteligenţa şi funcţiile intelectuale. Pierderea inteligenţei, pusă în evidenţă prin testele mintale curente, nu este manifestă după lobectomia orbitofrontală, deşi se poate observa o oarecare diminuare a inteligenţei în ansamblu. S-a constatat un coeficient de inteligenţă (C. I.) aproape normal la un bolnav care a fost supus unei lobectomii bilaterale [20]. Într-una din cercetări [11], lobotomia nu numai că nu a redus, dar chiar a ameliorat răspunsurile la testele de inteligenţă, probabil prin îndepărtarea anxietăţii bolnavului. Lobii frontali nu sînt, desigur, „sediul inteligenţei", iar tulburările intelectuale se manifestă numai pe căi fine. Deşi diversele studii au decelat defecte uşoare ale intelectului, testate formal, toate acestea pot fi foarte bine datorite modificărilor de atitudine şi a finalităţii acţiunilor bolnavilor. Un lobectomizat care devine indiferent faţă de lucrurile ce provocaseră anterior anxietate sau obsesie, poate fi indiferent şi în ce priveşte răspunsul său la test.

Modificări de personalitate. După anul 1848, data faimosului caz „rangă" al lui Phineas P. Gage, a fost recunoscută legătura dintre ariile frontale, pe de o parte şi viaţa emoţională şi personalitatea, pe de altă parte. Natura unor astfel de modificări nu este identică în toate cazurile de leziune a lobului frontal, însă o formă oarecare de modificare a personalităţii se observă de obicei.

Phineas P. Gage, un element fruntaş, „eficient şi capabil", a fost rănit la 13 septembrie 1848 de o rangă de fier, care i-a căzut peste regiunea frontală a creierului. El a suferit următoarea modificare a personalităţii, conform relatărilor medicului J. M. Harlow care l-a îngrijit: „Este ciudat, ireverenţios, manifestînd uneori cea mai grosolană atitudine (ceea ce nu era în obiceiul lui mai înainte), nepoliticos cu colegii lui, intolerant faţă de restricţii sau de sfaturi, dacă acestea contravin dorinţelor lui; uneori încăpăţînat peste măsură, capricios şi nehotărît, făcîndu-şi multe planuri pentru acţiuni viitoare, care imediat

* În lobotomie (sau leucotomie) se incizează fibrele substanţei albe; în celelalte trei operaţii se extirpă un lobul, o circumvoluţie sau o arie citoarhitectonică.

după ce au fost elaborate, sînt abandonate pentru altele, ce-i apar mai uşor de realizat. Judecata lui era profund schimbată, astfel încît prietenii şi cunoştinţele sale spuneau că el nu mai era Gage." *

Lipsa de concordanţă între scop şi comportament, relatată în această descriere clasică, se observă în multe cazuri de leziune a ariilor orbitofrontale. Bolnavii sînt foarte distraţi, trecînd de la o activitate la alta, în funcţie de noutatea unei stimulări recente, mai curînd decît pe baza unui plan anumit. O lipsă de prevedere, o incapacitate de planificare a activităţii şi imposibilitatea de a anticipa evenimentele viitoare pe baza experienţei trecute — toate funcţii intelectuale — contribuie la o lipsă de continuitate în comportare. Bolnavul poate să nu mai manifeste interes pentru ambiţiile, responsabilităţile sau caracteristicile condiţiilor sale de viaţă şi poate fi atît de schimbat, încît să pară o persoană deosebită şi uneori inacceptabilă pentru rudele şi prietenii săi. O altă modificare de caracter este aşa-numitul „Witzelsucht", o tendinţă la glumele frivole, uneori stupide şi plictisitoare, deseori pe seama altora. Astfel de bolnavi reacţionează frecvent printr-o observaţie glumeaţă în situaţii de gravitate excepţională, iar spiritul lor clocotitor poate să ascundă o indiferenţă emoţională. În unele cazuri, areactivitatea, inerţia, apatia şi expresia feţei sînt caracteristice, mai ales în perioada postoperatorie precoce, şi pot alterna cu agitaţia. Aceasta ne aminteşte succesiunea fenomenelor observate la maimuţă după lobectomia frontală şi, după leziunile ariei 13 — apatie urmată de un exces de activitate — care este în ambele cazuri de aspect aproape perseverent şi stereotip.

Este de asemenea cert că modificările de personalitate consecutive lobectomiilor bilaterale largi pot fi uşoare şi trecătoare, ca în cazul studiat amănunţit de Hebb şi Penfield [20]. Mai recent [39], peste 50 de cercetători din cadrul cîtorva discipline au aplicat un arsenal foarte variat de teste obiective pentru inteligenţă, personalitate etc. la o serie de bolnavi care au fost supuşi unei topectomii. Deşi au fost observate deficienţe iniţiale evidente, precum şi unele deficienţe persistente, nu a putut fi demonstrat obiectiv un tip stabil caracteristic. Rezultatele au variat de la un individ la altul, deşi leziunile erau similare. Este ca şi cum în lobii orbitofrontali ar fi cuprinse evoluţia şi experienţa emoţională a fiecărui individ, iar pierderea lor provoacă o modificare în concordanţă cu structura originală a personalităţii.

Aprecierea lobectomiei este deosebit de complexă şi nu poate fi efectuată integral pe bază de statistici, deoarece operaţia poate lipsi bolnavul de tratamentul psihiatric ulterior, poate modifica relaţiile dintre bolnav şi familie şi poate da loc la un amestec de efecte dorite şi nedorite. Pe de altă parte, mulţi bolnavi au fost eliberaţi de o suferinţă intensă, au fost salvaţi de la sinucidere şi au putut relua o existenţă aproape normală. Lobectomia, chiar dacă este unilaterală, apare ca valoroasă, prin aceea că, datorită ei, bolnavi în stare gravă pot deveni relativ indiferenţi faţă de durere. Aceasta se întîmplă cu toate că operaţia nu reduce percepţia reală a durerii. Alternativele unei suferinţe prelungite sau utilizării de opiacee trebuie luate în consideraţie. Cu privire la lobotomia pentru nevroze şi psihoze, trebuie să sperăm că o mai bună cunoaştere

* Harlow, *Boston Med. Surg. J.*, 1848, *39* : 389.

a funcției lobului frontal și localizarea funcției în interiorul lobilor, vor face posibile operații cu rezultate terapeutice superioare și cu minime consecințe nedorite.

Lobii temporali [26, 27]. Pe lîngă mica arie a suprafeței superioare destinată auzului (circumvoluția Heschl), lobul temporal se compune dintr-o porțiune mai mare a scoarței cerebrale căreia nu i s-a putut atribui cu precizie pînă recent vreo funcție. Lobectomia bilaterală temporală la maimuță (cu cruțarea ariilor auditive primare) [26, 27] a provocat tulburări importante de comportament, fără legătură cu sfera auditivă.

Unele din fenomenele observate au fost: 1) *Cecitate psihică*, manifestată prin incapacitatea de a recunoaște vizual obiectele. Pentru a găsi un obiect comestibil printre diverse obiecte necomestibile, maimuța trebuie să ducă toate obiectele la gură și să le încerce, în loc să apuce imediat hrana după examinarea vizuală. Un șarpe, de care maimuțele se tem de obicei, a fost lăsat liber și nu a fost recunoscut. Vederea obiectelor la niveluri înalte este, așadar, tulburată prin leziunile a trei arii diferite ale scoarței cerebrale, în afara ariei striate: aria 19, aria 8 și lobul temporal. 2) *Explorare orală*, examinarea obiectelor prin adulmecare, atingere cu buzele sau mușcare. Această acțiune este impulsivă, mai degrabă decît pur substitutivă pentru vedere. 3) *Reacția impulsivă de manipulare*, identică cu hipermetamorfoza, a luat forma unei atracții excesive pentru obiecte, care erau examinate de aproape. 4) *Modificări emoționale*, în sensul docilității și al areactivității emoționale, erau pronunțate. 5) *Activitatea sexuală* era crescută și a luat aspecte bizare. Analiza ulterioară arată că multe din aceste modificări se datoresc distrugerii porțiunii rinencefalice sau regiunilor de tranziție ale lobului temporal, situate pe suprafața sa mediană. Legătura dintre aceste formațiuni și reacțiile emoționale este amplu documentată în capitolul al 22-lea.

Lobul temporal, mai mult încă decît lobul frontal, reprezintă o arie de asociație. El primește mult mai puține fibre talamocorticale de proiecție decît alte arii de asociație și are conexiuni reciproce abundente cu alte arii de asociație și cu cortexul pericentral. În timp ce leziunile ariei de asociație parietale și ale celei occipitale nu influențează în măsură apreciabilă menținerea deprinderilor vizuale de discriminare net elaborate, participarea lobului temporal sau leziuni ale lobului temporal exclusiv pot aboli asemenea deprinderi și pot împiedica dobîndirea sau redobîndirea lor. S-a emis ipoteza că aria parietotemporopreoccipitală ar fi subîmpărțită în arii ce deservesc diverse funcții [45], însă dovezile obținute nu sînt pe deplin concludente. Lobul temporal, în special suprafața sa ventromedială, este esențial pentru dobîndirea și integritatea anumitor comportamente dirijate vizual, însă nu este necesar pentru discriminările somestezice. Pe de altă parte, este o legătură între ariile de asociație parietopreoccipitale și discriminările somestezice [45]. Penfield [44] constată că imagini vizuale complexe bine formate, care corespund unor întîmplări reale din trecutul individului, sînt provocate prin stimularea electrică a suprafeței lobului temporal la unii bolnavi epileptici. Experiența clinică, ca și experiențele pe animale, ne arată de asemenea că unele porțiuni ale lobului temporal morfologic au un rol în activitățile intelectuale și emoționale fundamentale.

Focarele de descărcare din lobii temporali pot de asemenea provoca modificări sub raportul clarității experienței conștiente. Penfield arată următoarele:

„Lucrurile pe care le privește bolnavul, sunetele pe care le aude, poziția sa în raport cu mediul pot să-i pară profund modificate... El simte că a mai încercat aceste senzații în trecut (fenomenul *„déjà vu"*), sau că este absurd ceea ce simte, sau că lucrurile sînt mult depărtate sau brusc apropiate, sau că el pare să fie departe în spațiu și se observă pe el însuși. Desigur, bolnavul nu este inconștient, ci își menține conștiința realității lucrurilor, precum și a deformării propriilor sale percepții".

Agnozia, apraxia, afazia

Pierderea memoriei reacțiilor însușite — considerate uneori ca fiind funcții intelectuale — care se produce în urma unei leziuni corticale, se prezintă sub trei forme principale: agnozia, apraxia și afazia.

Agnozia. Prin agnozie se înțelege pierderea capacității de a recunoaște obiectele comune, adică de a percepe semnificația stimulilor senzoriali. Se deosebesc patru forme de agnozie: 1) *astereognozia* sau agnozia tactilă — imposibilitatea de a recunoaște obiectele comune prin palparea lor (vezi capitolul al 14-lea); 2) *agnozia auditivă* sau surditatea psihică, care se apropie de afazie; 3) *agnozia vizuală* — incapacitatea de a aprecia sensul obiectelor văzute, al culorilor sau al spațiului vizual, în lipsa unui defect vizual primar și 4) *autotopagnozia* (de exemplu, agnozia degetului) — imposibilitatea de a recunoaște părțile corpului, de a deosebi partea dreaptă de cea stîngă sau, în general, de a recunoaște relațiile obiectelor față de corp.

Apraxia. În anul 1886, Hughlings Jackson a descris o tulburare selectivă a nivelurilor superioare ale funcției motorii voluntare, cunoscută astăzi sub numele de apraxie. Bolnavul său nu putea scoate limba, cînd i se cerea acest lucru, dar efectua aceasta corect în actele semiautomate de exemplu în timpul mestecării și al deglutiției. O pareză sau paralizie caracteristică pentru leziunile căii piramidale nu exista.

Afazia [19, 57]. Cuvîntul „afazie" înseamnă o pierdere a capacității de vorbire, dar în utilizarea sa actuală, termenul implică orice tulburare a capacității fie de a folosi, fie de a înțelege exprimarea simbolică a ideilor prin cuvintele vorbite sau scrise sau prin gesturi, precum și orice tulburare a folosirii limbajului în gîndire. Înainte se făcea o delimitare netă între afazia senzorială și cea motorie. Prin „afazie motorie" se înțelegea incapacitatea de a vorbi, în absența paraliziei mușchilor vorbirii articulate; „afazia senzorială" era incapacitatea de a înțelege simbolurile scrise, tipărite sau vorbite ale limbajului la bolnavii fără deficiențe de vedere sau auz. Afaziile mai sînt încă descrise în acest mod, dar lucrările ulterioare arată că demarcația netă formulată mai înainte nu există decît rareori, sau poate niciodată, în cazurile clinice; formele intermediare sînt mult mai numeroase.

Afazia motorie sau expresivă. Se pare că prima identificare precisă a părții din creier interesate în afazia motorie a fost efectuată în 1825 de Bouillaud, care, pe baza a numeroase necropsii, a pus această deficiență pe seama lobului frontal.

Broca a stabilit o localizare mai restrînsă — partea posterioară a circumvoluției frontale a treia sau inferioară. Această regiune înconjură segmentul anterior sau ascendent al fisurii laterale (regiunea S din

fig. 300) şi este cunoscută sub numele de aria Broca. Mulţi autori insistă asupra faptului că această localizare este prea limitată şi că defectele capacităţii de vorbire rezultă şi din leziuni ale ariilor contigue. Aria Broca nu este reprezentarea corticală directă a muşchilor vorbirii, dar este situată imediat anterior faţă de aceasta. „Aria motorie a vorbirii" prezintă o citoarhitectonică caracteristică, chiar şi la maimuţe (aria 44), şi constituie probabil o dezvoltare a porţiunii din aria 6, prin a cărei stimulare se poate produce vocalizarea (von Bonin). Ca urmare, afazia poate exista fără paralizia acestor muşchi ; pe de altă parte, actul motor al vor-

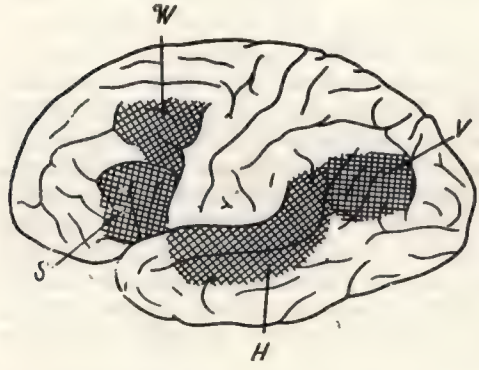


Fig. 300. — Aspectul lateral al emisferei umane prezentînd localizarea ariilor limbajului. Aria corticală V, a cărei leziune provoacă mai ales cecitatea verbală ; aria corticală H, a cărei leziune produce mai ales surditatea verbală ; aria corticală *S*, a cărei leziune provoacă pierderea vorbirii articulate ; aria corticală *W*, a cărei leziune afectează îndeosebi capacitatea de a scrie. (După Donaldson).

birii poate fi tulburat, însă influenţa asupra aspectului simbolic al vorbirii poate fi relativ redusă.

Aria Broca şi regiunile învecinate sînt evident necesare pentru formarea complexului organizat de sunete şi cuvinte corespunzătoare, cu ajutorul cărora exprimăm noţiunile. Leziunile care afectează această arie distrug mai mult sau mai puţin capacitatea de a folosi în mod adecvat cuvintele vorbite, iar experienţa clinică ne arată că afazia motorie se poate manifesta în toate gradele de complexitate şi sub multe forme ciudate. Persoana poate reţine un număr limitat de cuvinte, prin care să-şi exprime toată înlănţuirea de idei, ca de exemplu în cazul descris de Broca, în care cuvîntul „trei" era utilizat pentru toate noţiunile numerice, sau se mai poate întîmpla ca ultimele cuvinte spuse înainte de accidentul cerebral să persiste. Astfel o femeie inteligentă, care suferise un ictus în timp ce pregătea masa, folosea un singur cuvînt, „hrean" pentru a-şi exprima complexul de idei. Seriile de cuvinte automate, de exemplu zilele săptămînii sau numerele, tind să fie reţinute, ca şi vorbirea convenţională necesară, într-o situaţie specială, de exemplu „salutare" şi „la revedere". Atunci cînd nu se pot emite cuvinte pentru exprimarea ideilor (vorbirea prin propoziţii), poate persista vorbirea care exprimă o emoţie, adică interjecţii sau exclamaţii. Cu tulburarea vorbirii este de obicei asociată pierderea capacităţii de a scrie (agrafia), fie spontan, fie după dictare, fie după copie. Deoarece scrisul implică un grup deosebit de muşchi, a fost firesc să se presupună că pentru această formă de exprimare este responsabilă o arie corticală diferită, aşa cum se vede în fig. 300. Deşi agrafia pură este o entitate discutabilă, la unii

bolnavi afazici exprimarea gîndirii prin scris este mai net afectată decît vorbirea. Cînd dificultatea constă în găsirea cuvîntului şi scrierea lui corectă, agrafia poate fi comparată cu afazia; cînd erorile constau în executarea literelor, tulburarea se aseamănă cu apraxia.

Afazia senzorială sau receptivă. În această formă de afazie, individul prezintă o incapacitate de a înţelege limbajul vorbit sau scris. Incapacitatea de înţelegere a limbajului vorbit sau surditatea verbală a fost atribuită leziunilor care cuprind circumvoluţiile temporale superioară şi mijlocie, contigue cu centru cortical al auzului (H din fig. 300), în timp ce pierderea capacităţii de înţelegere a limbajului scris sau tipărit, cecitatea verbală (alexia), este pusă pe seama leziunilor care interesează porţiunea inferioară a lobului parietal posterior, circumvoluţia angulară, contiguă cu aria vizuală occipitală (V din fig. 300). Această demarcaţie este poate prea schematică. Weisenberg şi McBride [57] au constatat că cea mai mare dificultate constă la unii bolnavi în înţelegerea cuvintelor vorbite, iar la alţii în înţelegerea limbajului scris, însă mulţi bolnavi prezintă tulburări identice ale ambelor sfere. Este posibil ca, unele cazuri considerate drept cecitate verbală sau surditate verbală, să fie în realitate manifestări speciale de agnozie vizuală şi auditivă. De altfel, Weisenberg şi McBride au găsit puţine elemente în sprijinul unei afazii senzoriale pure. Din cauza dificultăţilor de exprimare asociate, ei prezintă acest grup de bolnavi ca „afazici predominant receptivi".

Afazia ca o deficienţă intelectuală. La afazicii etichetaţi în trecut ca „expresivi" sau „receptivi" se constată, după o examinare atentă, prezenţa unor tulburări ale vorbirii, privită ca o funcţie simbolică şi tulburări ale funcţiilor intelectuale în general. O tulburare a mecanismului limbajului la nivelul superior este *afazia amnestică*, care poate exista într-o formă relativ pură. În această formă de afazie, articularea cuvintelor este normală, iar înţelegerea vorbirii nu este grav afectată. Totuşi, bolnavul găseşte cu greutate denumirea obiectelor şi deseori caută cuvintele în timp ce vorbeşte. După părerea lui Goldstein [15] ar există în acest caz tulburări cu caracter intelectual, de exemplu incapacitatea de a clasifica, de a sorta pe categorii colecţii mixte de obiecte. Se presupune că aceste defecte rezultă nu din leziuni care afectează ariile vorbirii, ci dintr-o leziune corticală extinsă, deşi nu gravă.

BIBLIOGRAFIE

1. AMASSIAN V. E. — *Electroenceph. clin. Neurophysiol.*, 1953, *5*: 415.
2. BREMER F. — *C. R. Soc. Biol. (Paris)*, 1935, *118*: 1235.
3. BREMER F. — *Boll. Soc. It. Biol. Sp.*, 1938, *13*: 271.
4. BREMER F. — *Some problems in neurophysiology*, London, Athlone Press, 1953.
5. BURNS B. D. — *J. Physiol.*, 1950, *111*: 50.
6. CHOW K. L. — *J. comp. Neurol.*, 1952, *97*: 37.
7. CHOW K. L. şi HUTT P. — *Brain*, 1953, *76*: 629.
8. DAVIS G. D. — *Neurology*, 1958, *8*: 135.
9. DEMPSEY E. W. şi MORISON R. S. — *Amer. J. Physiol.*, 1942, *135*: 293.
10. FORBES A. şi MORISON B. R. — *J. Neurophysiol.*, 1939, *2*: 112.
11. FREEMAN W. şi WATTS J. W. — *Psychosurgery, in the treatment of mental disorders and intractable pain*, ed. a 2-a, Springfield, Ill., Charles C. Thomas, 1950.

12. FULTON J. E. — *Functional localization in the frontal lobes and cerebellum*, Oxford, Clarendon Press, 1949.
13. GIBBS F. A. — p. 361 în : Glasser O., ed *Medical physics*, Chicago, Year Book Publishers, Inc., 1944.
14. GIBBS F. A. şi GIBBS E. L. — *Atlas of electroencephalography*, ed. a 2-a, Cambridge, Mass., privately printed, 1950 şi 1952, 2 vol.
15. GIBBS F. A., GIBBS E. L. şi LENNOX W. G. — *Arch. Neurol. Psychiat. (Chicago)*, 1938, *39* : 298.
15 a. GOLDSTEIN K. — *Language and language disturbances*, New York, Grune and Starron, 1948, XII, 374 p.
16. HANBERY J., AJMONE-MARSAN C. şi DILWORTH M. — *Electroenceph. clin. Neurophysiol.*, 1954, *6* : 103.
17. HANBERY J. şi JASPER H. — *J. Neurophysiol.*, 1953, *16* : 252.
18. HARLOW H. F. — *Ann. Rev. Physiol.*, 1953, *15* : 493.
19. HEAD H. — *Aphasia and kindred disorders of speech*, New York, Macmillan Comp., 1926, 2 vol.
20. HEBB D. O. şi PENFIELD W. — *Arch. Neurol. Psychiat. (Chicago)*, 1940, *44* : 421.
21. HILL D. şi PAAR G. — ed. *Electroencephalography, a symposium on its various aspects*, London, Macdonald, 1950.
22. JACOBSEN C. F. — *Comp. Psychol. Monogr.*, 1936, *13* : 3.
23. JACOBSEN C. F., WOLFE J. B. şi JACKSON T. A. — *J. nev. ment. Dis.*, 1935, *82* : 1.
24. JASPER H. H. — Capitolul al 14-lea în : Penfield W. şi Erickson T. C. *Epilepsy and cerebral localization*, Springfield, Ill., Charles C. Thomas, 1941.
25. KENNARD M. A., SPENCER S. şi FOUNTAIN G. Jr. — *J. Neurophysiol.*, 1941, *4* : 512
26. KLÜVER H. şi BUCY P. C. — *J. Psychol.*, 1938, *5* : 33.
27. KLÜVER H. şi BUCY P. C. — *Arch. Neurol. Psychiat. (Chicago)*, 1939, *42* : 979.
28. LEARY R. W., HARLOW H. F., SETTLAGE P. H. şi GREENWOOD D. D. — *J. comp. physiol. Psychol.*, 1952, *45* : 576.
29. LENNOX M. A., RUCH T. C. şi GUTERMAN B. — *Electroenceph. clin. Neurophysiol.*, 1951, *3* : 63.
30. LIDDELL H. S. — Capitolul al 26-lea în : Fulton J. F. *Physiology of the nervous system*, ed. a 3-a, New York, Oxford University Press, 1949.
31. LIVINGSTONE R. B., FULTON J. F., DELGADO J. M. R., SACHS E. Jr., BRENDLER S. J. şi DAVIS G. — *Res. Publ. Ass. nerv. ment. Dis.*, 1948, *27* : 405.
32. MAGOUN H. W. — *Res. Publ. Ass. nerv. ment. Dis.*, 1952, *30* : 480.
33. MAGOUN H. W. — *The waking brain*, Springfield, Ill., Charles C. Thomas, 1958. Observaţii nepublicate.
34. MAIRE F. W. — Observaţii nepublicate.
35. MAIRE F. W. şi PATTON H. D. — *Amer. J. Physiol.*, 1954, *178* : 315.
36. MALMO R. B. — *J. Neurophysiol.*, 1942, *5* : 295.
37. MASSERMAN J. H. — *Behavior and neurosis ; an experimental psychoanalytic approach to psychobiologic principles*, Chicago, University of Chicago Press, 1943.
38. McLARDY T. — *Electroenceph. clin. Neurophysiol.*, 1951, *3* : 183.
39. METTLER F. A. — *Selective partial ablation of the frontal cortex ; a correlative study of its effects on human psychotic subjects*, New York, Paul B. Hoeber, Inc., 1949.
40. MORISON R. S. şi DEMPSEY E. W. — *Amer. J. Physiol.*, 1942, *135* : 281.
41. MORUZZI G. şi MAGOUN H. W. — *Electroenceph. clin. Neurophysiol.*, 1949, *1* : 455.
42. PATTON H. D. şi AMASSIAN V. E. — *J. Neurophysiol.*, 1954, *17* : 345.
43. PAVLOV I. P. — *Conditioned reflexes : an investigation of the physiological activity of the cerebral cortex*, London, Oxford University Press, 1927.

44. PENFIELD W. şi KRISTIANSEN K. — *Epileptic seizure patterns*, Springfield, Ill., Charles C. Thomas, 1951.
45. PRIBRAM H. B. şi BARRY J. — *J. Neurophysiol.*, 1956, *19* : 99.
46. ROGER A., ROSSI G. F. şi ZIRONDOI A. — *Electroenceph. clin. Neurophysiol.*, 1956, *8* : 1.
47. ROSE J. E. — *Resp. Publ. Ass. nerv. ment. Dis.*, 1952, *30* : 454.
48. ROSE J. E. şi WOOLSEY C. N. — *Res. Publ. Ass. nerv. ment. Dis.*, 1948, *27* : 210.
49. RUCH T. C. şi SHENKIN H. A. — *J. Neurophysiol.*, 1943, *6* : 349.
50. SMITH O. A. şi DEVITO J. L. — *Observaţii nepublicate.*
51. STARZL T. E. şi MAGOUN H. W. — *J. Neurophysiol.*, 1951, *14* : 133.
52. STARZL T. E., TAYLOR C. W. şi MAGOUN H. W. — *J. Neurophysiol.*, 1951, *14* : 461.
53. STARZL T. E. şi WHITLOCK D. C. — *J. Neurophysiol.*, 1952, *15* : 449.
54. TOWE A. L. şi AMASSIAN V. E. — *J. Neurophysiol.*, 1958, *21* : 292.
55. WALKER A. E. — *The primate thalamus*, Chicago, Ill., Univ. of Chicago Press, 1938.
56. WALKER A. E. — *J. comp. Neurol.*, 1940, *73* : 59.
57. WEISENBERG T. şi McBRIDE K. E. — *Aphasia, a clinical and psychological study*, New York, Commonwealth Fund., 1935.

Capitolul al 22-lea

Neurofiziologia emoţiei şi a „motivaţiei"

Theodore C. Ruch

Expresia exterioară a emoţiei

Hipotalamusul şi emoţia
Localizarea detaliată în hipotalamus a activităţii emoţionale şi a activităţii de motivaţie
Sistemul limbic ; rinencefalul
Mezopalliumul
Formaţiunile limbice subcorticale
Experienţe prin metoda excitaţiei
Extirparea regiunii septale
Extirpările nucleului amigdalian
Arhipalliumul

Aspectele interioare ale emoţiei

Rolul hipotalamusului în afect
Rolul hipotalamusului în motivaţie
Autoexcitarea

Surescitarea (starea de agitaţie)

Motivaţia * sau impulsul este un proces nervos care împinge organismul spre o anumită acţiune sau scop, a cărui obţinere are ca rezultat diminuarea impulsului. De exemplu, setea este un impuls, ingestia hidrică îl reduce. Acţiunile rezultante pot fi pozitive, ca de exemplu cele determinate de foame şi de impulsurile sexuale ; sau pot fi negative sau de evitare, aşa cum sînt cele care apar în urma aplicării unor excitanţi dureroşi sau reci. Mai multe teorii hedoniste au fost, de asemenea, propuse ; acestea consideră că esenţa motivaţiei rezidă în caracterul plăcut al experienţei. Emoţia este mai greu de definit, dar o interesantă definiţie a fost dată de un neuropatolog, Vonderahe :

* În textul original : Motivation. Termenul „motivaţie", utilizat în traducerea de faţă, are o semnificaţie unică şi anume cea dată în definiţia de mai sus. El este un termen pur fiziologic şi nu trebuie confundat cu „motivare" care, aşa cum arată Dicţionarul limbii romîne moderne, Bucureşti, 1958, p. 517 — are un sens diferit : „Acţiunea de a *motiva* şi rezultatul ei ; justificare, îndreptăţire" *(N. trad.)*.

„Emoţia este un mod de simţire şi un mod de acţiune. Ea poate fi definită ca tendinţa unui organism către un obiect sau tendinţa de a se îndepărta de acel obiect, însoţite de modificări remarcabile ale corpului. Există un element al motivaţiei — impulsul spre acţiune şi un element de vioiciune, o supraactivizare sau o vivacitate a proceselor mentale. Există desigur şi contrariul, adică o diminuare a mişcării" [5].

Se poate vedea din această definiţie amănunţită că emoţia are patru aspecte:

1. *Cunoaşterea:* o situaţie trebuie să fie percepută, raportată la experienţe anterioare şi evaluată. Această evaluare reflectă în special experienţa trecută şi influenţele culturale ale familiei, societăţii etc. Astfel de factori determină „caracterul adecvat al emoţiei" în ceea ce priveşte natura şi gradul ei. După cum s-a arătat într-un capitol anterior, lobii prefrontali sînt interesaţi în procesul de evaluare a emoţiei.

2. *Expresia:* emoţia este exprimată în exterior sub formă de activităţi somatice şi autonome — expresie facială, lăcrimare, vocalizare, piloerecţie, congestionare sau îngălbenire, rîs, luptă sau fugă. Emoţiile sînt exprimate de asemenea intern sub formă de modificări viscerale efectuate prin intermediul sistemelor nervoase simpatic şi parasimpatic (capitolul al 9-lea). Un alt tip de expresie emoţională este tensiunea musculară, care — aşa cum s-a arătat — provoacă indispoziţie şi durere. Chiar dacă expresia evidentă a emoţiei este suprimată ca „necorespunzătoare" (dacă este contrafăcută), expresiile interne pot totuşi să apară.

3. *Simţirea* este uneori numită „aspectul interior al emoţiei". Pe baza introspecţiei, psihologii împărţeau în trecut emoţia în două categorii: cele însoţite de un *afect* plăcut şi cele neplăcute. Aceste senzaţii sînt experienţe conştiente dificil de studiat din punct de vedere cantitativ şi obiectiv. Totuşi, după cum s-a văzut anterior în discuţia asupra senzaţiei, există probe că aspectele de expresie şi simţire ale emoţiei pot fi disociate în urma unor anumite leziuni; această disociere poate fi demonstrată atît la animale, cît şi la oameni.

4. *Surescitarea* (starea de agitaţie): se ştie din experienţa curentă că, atunci cînd încercăm anumite emoţii, părem şi simţim că sîntem agitaţi, iar prietenii ne spun „nu fii agitat". Aşa cum sugerează definiţia dată, procesele noastre mintale pot fi excesiv de vii. Invers, procese mintale greoaie şi lente pot fi prezente, în mod obişnuit, în timpul anumitor emoţii. Latura subiectivă a factorului de surescitare, precum şi afectul său par a fi imposibil de studiat. Totuşi, astfel cum s-a văzut în cadrul discuţiei asupra sistemelor reticulare ascendente, se pare că există semne sigure de vioiciune şi surescitare (modele electroencefalografice) care pot fi utilizate în experienţele pe animale.

Emoţia şi motivaţia vor fi discutate făcîndu-se uz de cele patru categorii menţionate; primul paragraf tratează despre ceea ce poate fi studiat în mod obiectiv, iar al doilea despre ceea ce se poate deduce — din studiul obiectiv — cu privire la fenomenele interne sau subiective. Parametrul de surescitare este discutat la urmă. Deşi hipotalamusul şi rinencefalul sînt analizate în mod separat, ele nu funcţionează independent unul de altul.

Expresia exterioară a emoției

Atunci cînd examinăm baza nervoasă a emoției, trebuie să ținem seama de toți factorii discutați mai sus. Expresia și simțirea emoției constituie obiectul principal al acestui capitol, iar interdependența lor este departe de a fi evidentă. În mod obișnuit, se spune că fugim din cauză că ne este frică; problema, dacă succesiunea de mai sus sau succesiunea inversă este cea reală, a fost dezbătută începînd din anul 1890, cînd William James și Lange, în mod independent unul de altul, au emis ipoteza că stările emoționale (de exemplu frica) sînt mai curînd o consecință a manifestărilor emoționale decît o cauză a acestora. Experiența emoțională și expresia ei nu sînt inseparabil legate. Anumiți bolnavi neurologici (paralizie pseudobulbară) au accese involuntare de rîs și plîns, fără a simți nici o emoție; invers, bolnavii cu alte leziuni (parkinsonism) pot simți emoții, rămînînd în același timp impasibili și inexpresivi [18].

Hipotalamusul și emoția. Modificările viscerale, vasculare și glandulare care se datoresc activității sistemului nervos autonom sînt produse prin excitări la multiplele niveluri ale sistemului nervos central. Aceste modificări au fost discutate anterior, atunci cînd au fost examinate în relație cu controlul proceselor somatice. De asemenea ele pot fi examinate cu folos ca factori care contribuie la manifestarea somatică a emoției. În anul 1890, Goltz a descris cazul unui cîine căruia îi extirpase cortexul cerebral. Dacă instalarea emoției exprimată în exterior ar fi fost determinată de către ariile corticale motorii, nu s-ar fi putut observa nici o emoție la acest cîine decorticat. Totuși nu numai că reacțiile observate au fost recunoscute ca fiind manifestări ale furiei, dar ele au fost produse de către excitanți neconsecvenți. Astfel aparatul acestui gen de emoție a fost eliberat de sub controlul inhibitor exercitat de către cortexul cerebral. Pe de altă parte, Sherrington a remarcat că preparatul decerebrat acut este aproape, dacă nu integral, lipsit de expresie emoțională.* Această constatare a restrîns locul implicat în executarea unei manifestări complete de furie la nucleii bazali, diencefal și mezencefalul anterior. Karplus și Kreidl au descoperit în 1914 că excitarea hipotalamusului are drept rezultat o varietate de răspunsuri viscerale.

În 1928, Bard a efectuat secțiuni transversale care au localizat mecanismul nervos al furiei în special în diencefal. Prin secțiuni longitudinale de extirpare a talamusului, el a localizat acest mecanism în hipotalamus. Starea de agitație sau aspectul dinamic al emoției este subliniat de faptul că menținerea unui număr relativ mic de milimetri cubi de țesut hipotalamic produce diferența dintre un preparat care vegetează din punct de vedere emoțional și unul, care la o ușoară atingere sau chiar „în mod spontan" va intra într-o stare de activitate paroxistică — zbatere, scoaterea ghiarelor, scuipare, dilatație pupilară, piloerecție și o serie variată de răspunsuri viscerale interne. Dacă acest răspuns este în realitate o „falsă furie" (Bard) și o „stare pseudoafectivă" (Sherrington) va fi discutat mai tîrziu.

* La o pisică cu o secțiune *cronică* la nivelul mezencefalului, pot fi provocate expresii fragmentare de mînie, cu prag ridicat [2]. Aceste răspunsuri indică o participare a centrilor mezencefalici la expresia emoțională, dar nu au caracterul de comportament integrat de furie observat la pisicile cu secțiuni transversale deasupra hipotalamusului.

Este important ca aceste experienţe să nu fie generalizate pentru a implica alte manifestări emoţionale în afară de furie ; nu se cunoaşte nici pînă în prezent locul de unde sînt dirijate toate activităţile emoţionale. Totuşi comportamentul sexual fundamental pare a fi integrat în diencefal. Atunci cînd i se administrează substanţe estrogene, o pisică femelă decorticată manifestă un comportament estral felin normal, pe care Bard îl împarte în : 1) activitate de „cochetare" (frecare şi rostogolire jucăuşă, vocalizare, ghemuire estrală, păşire cu membrele posterioare) şi 2) postreacţia (frecare frenetică, mişcări de lingere, zvîrcolire şi rostogolire consecutivă excitaţiei vaginale). Ca şi în cazul stării de furie, pisica decerebrată cronică la nivel mezencefalic superior prezintă numai fragmente din acest comportament, iar activitatea provocată nu ajunge pînă la tipul complet de comportament estral manifestat de pisicile normale şi de cele decorticate. Mecanismele nervoase implicate în elementele de bază ale comportamentului sexual sînt localizate în hipotalamus.

Localizarea detaliată în hipotalamus a activităţii emoţionale şi a activităţii de motivaţie. Deşi hipotalamusul este o formaţie mică, aparatul pentru mai multe feluri de comportament emoţional şi de motivaţie este localizat în interiorul lui. După cum se poate vedea în capitolul al 10-lea şi al 49-lea, nucleul anteromedial al hipotalamusului este un „centru de saţietate", iar distrugerea lui provoacă o alimentare excesivă şi o hiperfagie intensă. Uşor lateral se află un „centru al hrănirii", iar distrugerea acestuia provoacă o anorexie fatală. Prin metoda excitării cu electrozi implantaţi s-a demonstrat existenţa în hipotalamusul anterior a unei arii interesate în procesul băutului. Cu mult înspre partea posterioară a hipotalamusului, la nivelul corpilor mamilari, se găsesc arii interesate atît în procesul hrănirii, cît şi în cel al băutului [46]. Excitaţia acestora poate forţa un animal să mănînce şi să bea întocmai ca un automat.

Excitarea focală şi leziunile localizate au dus la delimitarea unei regiuni hipotalamice restrînse interesată în manifestarea emoţiilor. Leziunile nucleilor ventromediali ai hipotalamusului provoacă furie şi sălbăticie la animale, care iniţiază atacuri îndreptate precis asupra experimentatorilor [55].

Excitarea focală a animalelor neanesteziate, prin electrozi implantaţi cu vîrfurile lor în hipotalamus, este de mare valoare în localizarea mai precisă a ariilor subcorticale hipotalamice interesate în emoţie [16]. Acelaşi punct poate fi excitat la animale succesive, cu diferite intensităţi şi durate ale excitării, iar punctul exact al excitaţiei este determinat din punct de vedere histologic. Se obţin două tipuri de răspunsuri de comportament : 1) un tip combativ sau asemănător cu furia (mîrîit şi şuierat, turtirea urechilor, piloerecţie şi alte răspunsuri de natură simpatică) ; 2) un tip de fugă sau asemănător cu frica (dilatare pupilară, aruncarea privirii cînd într-un loc, cînd într-altul, întoarcerea capului dintr-o parte într-alta şi, la urmă, fuga). În plus, atît acţiuni viscerale, cît şi alte acţiuni ca micţiunea, defecaţia, salivaţia, vomitarea şi adulmecarea pot fi provocate prin excitarea unor regiuni distribuite oarecum în mod amplu în hipotalamus. După părerea unui grup de cercetători, zona combativă reprezintă un inel concentric în jurul unui sîmbure în care sînt concentrate şuierarea, arcuirea spinării şi răspunsul prin fugă [17]. După Nakao [36], sediile celor două tipuri de răspunsuri se află în aceeaşi lamă concentrică, dar mecanismele pentru fugă devin evidente după excitarea regiunilor situate mai rostral decît cele care deservesc reac-

ţiile agresive. Reacţii similare se obţin prin excitarea regiunii nucleului amigdalian din rinencefal.

Indiferent de amănuntele localizării, există indicaţii că o arie care se întinde în întregime în hipotalamus incită comportamentul de fugă şi comportamentul motor agresiv cu manifestări autonome însoţitoare, deşi multe alte puncte din hipotalamus nu dau naştere acestor răspunsuri emoţionale. Mai mult încă, un sistem de fibre care înfăşoară nucleul ventromedial pare a înfrîna comportamentul emoţional, deoarece stările de furie şi sălbăticie

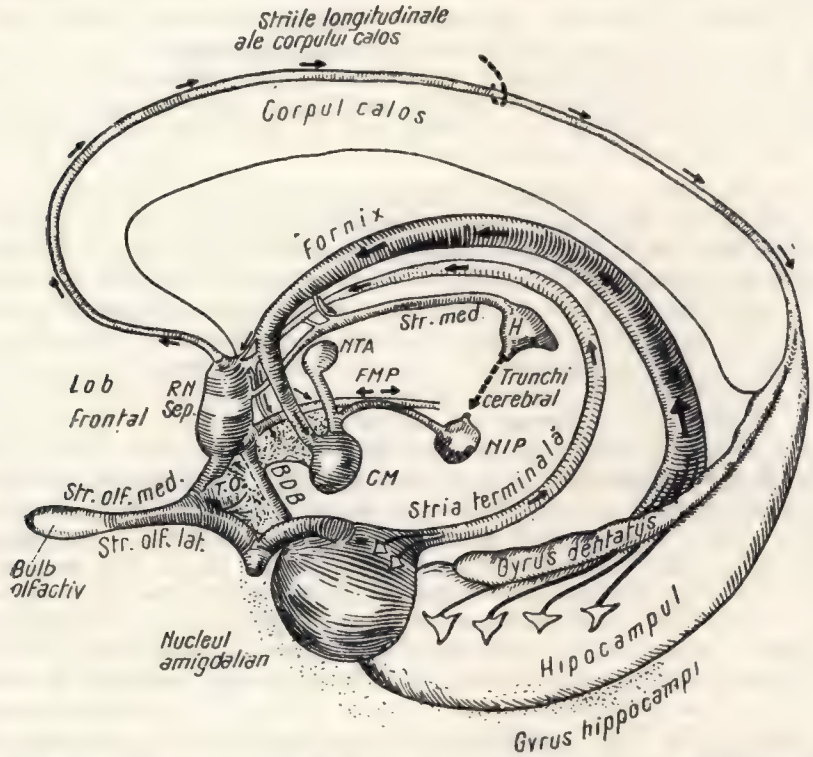


Fig. 301. — Reprezentare schematică a relaţiilor principalelor formaţii subcorticale şi conexiuni ale rinencefalului (desenată ca şi cum toate acestea ar putea fi văzute pe faţa mediană a emisferei drepte). Pentru scopuri diagramatice, anumitor conexiuni li s-a dat un traiect arbitrar. Prescurtări: *NTA* — nucleu talamic anterior; *BDB* — bandeleta diagonală Broca; *H* — habenula (porţiune a epitalamusului; *NIP* — nucleu interpeduncular; *Str. olf. lat.* — strie olfactivă laterală; *CM* — corp mamilar (porţiune a hipotalamusului posterior); *FMP* — fascicul medial prozencefalic; *Str. olf. med.* — strie olfactivă medială; *Bulb. olf.* — bulbul olfactiv; *RNSep.* — regiunea nucleilor septali; *Str. Med.* — stria medulară; *T.O.* — tuberculul olfactiv (capul nucleului caudat imediat dedesubt). (După Krieg, din MacLean P. D., *Psychosom. Med.*, 1949, *11*: 338).

se produc într-o formă exagerată, atunci cînd sînt distruşi numai aceşti nuclei.

Sistemul limbic. Rinencefalul [5, 6, 20, 43]. Un complex medial format din cortex, nuclei subcorticali şi tracturile care îi unesc cu hipotalamusul şi

alte formaţii este cunoscut, din punct de vedere anatomic, sub numele de „rinencefal", în traducere literală „creier nazal" (fig. 301). A primit acest nume, deoarece în el intră tractul olfactiv. Totuşi studii neuroanatomice comparate au arătat că „creierul nazal" este bine dezvoltat la animalele care posedă puţini receptori olfactivi sau chiar de loc. În conformitate cu studii electrofiziologice, numai o porţiune a rinencefalului este activată de către excitanţii olfactivi. Studiile efectuate cu ajutorul metodelor extirpării şi excitării arată că porţiunile neolfactive ale rinencefalului sînt interesate în viaţa emoţională. Pentru a evita implicaţiile olfactive ale cuvîntului „rinencefal", MacLean [32] a popularizat termenii de „lob limbic" sau „sistem limbic". Cuvîntul „limbic" utilizat cel dintîi de Broca pentru a descrie această arie, înseamnă „margine". Emisferele cerebrale apar ca o excrescenţă enormă a diencefalului, iar hilul sau gîtul acestei creşteri formează un inel concentric al cortexului cerebral, care, într-un anumit sens, reprezintă o *margine* a marii vezicule neocorticale.

Partea cea mai însemnată a sistemului limbic este compusă din două inele de cortex limbic şi din nucleii subcorticali asociaţi. Inelul interior, avînd trei straturi corticale, include o parte din formaţia hipocampică şi este, din punct de vedere filogenetic, cea mai primitivă, fiind numită în general „arhipallium" sau „alocortex". Această arie cuprinde formaţii cu conexiuni olfactive (tuberculul olfactiv, cortexul prepiriform, cortexul periamigdalian, nucleii corticomediali ai nucleului amigdalian), precum şi anumite formaţii şi arii conectate cu talamusul şi hipotalamusul, îndeosebi aria entorinală şi hipocampul. Inelul următor este numit „juxtalocortex", „mezopallium" sau cortex „de tranziţie". El este un cortex homotipic cu 6 straturi. Prin structura şi prin evoluţia sa filogenetică, acesta este intermediar între „arhipallium" şi „neopalliumul" (sau „neocortexul") înconjurător de care e separat prin *sulcus cinguli* (scizura calosomarginală). Acest inel extern este format din *gyrus cinguli*, în partea anterioară din cortexul orbitoinsulotemporal, iar în partea posterioară din *presubiculum*. Două formaţiuni importante subcorticale — nucleii septali şi nucleii amigdalieni bazolaterali — sînt asociate cu mezopalliumul. (A se observa în fig. 302 că Pribram şi Kruger clasifică o parte din mezopallium în al doilea sistem al lor, iar o altă parte, în al treilea sistem.). Proiecţiile eferente ale mezopalliumului merg pînă la centrii subcorticali, în mare măsură pe calea corpului striat. Fornixul este proiecţia eferentă principală a arhipalliumului, care trimite fibre în regiunea septală, hipotalamus şi mezencefal. Neuroanatomia rinencefalului sau a sistemului limbic este prea complexă pentru a permite o descriere amănunţită. Fig. 301 şi 302 îl reprezintă împreună cu unele din conexiunile sale într-un mod extrem de simplificat.

Mezopalliumul. Aşa cum s-a arătat în capitolul al 11-lea, neopalliumul deserveşte unele funcţii viscerale, focarele responsabile fiind distincte, specializate şi, în general, asociate cu arii motorii sau senzoriale. Astfel salivaţia este iniţiată în puncte situate ventral faţă de aria facială, dilataţia pupilară şi lacrimală în cîmpurile oculare frontale, iar răspunsurile vasoconstrictoare în punctele din ariile mîinii şi piciorului. Am văzut, de asemenea, că excitarea mezopalliumului are ca rezultat răspunsuri autonome. Faptul că excitarea porţiunii sale orbitale determină modificări ale respiraţiei şi ale funcţiei viscerale a fost descoperit în 1894 şi remarcat încă o dată în anul 1940 [1], dar abia în 1949 s-a aflat că întreg mezopalliumul dă naştere unor modificări respiratorii, vasculare şi viscerale, atunci cînd este excitat

prin procedee electrice. Kaada şi colaboratorii lui [21] au arătat (fig. 303) că astfel de rezultate se obţin prin excitarea întregului inel de cortex care merge din partea anterioară a girusului cingular prin circumvoluţiunea orbitală posterioară pînă la lobul insulei, prin polul temporal, cortexul piriform, cortexul periamigdalian şi cortexul posterior al hipocampului. Ca şi în cazul excitaţiei hipotalamice a fost obţinută, atît la animale, cît şi la om, o mare varietate de răspunsuri viscerale prin excitarea lobului limbic, dar în general aceste răspunsuri sînt mai mici decît cele produse prin excitarea hipotalamusului.

Multe arii limbice influenţează aceeaşi formaţie viscerală, iar excitaţia aceluiaşi punct din lobul limbic va produce mai multe feluri de răspunsuri viscerale sau vasculare. De fapt, diferite segmente ale cortexului limbic par

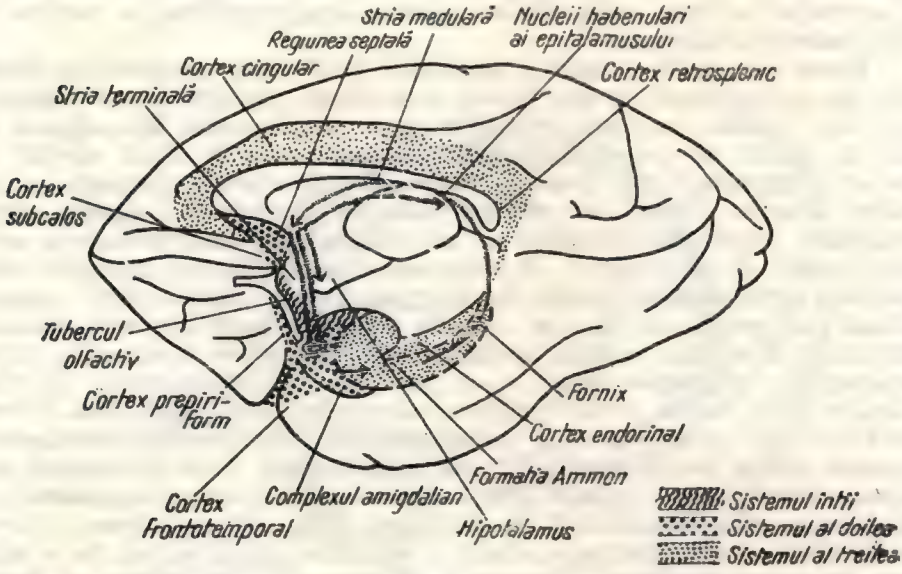


Fig. 302. — Schemă a feţelor medială şi bazală a creierului, în care sînt arătate părţile rinencefalului. A se observa dimensiunile mici ale primului sistem care are conexiuni directe cu bulbul olfactiv. Al doilea sistem este definit ca fiind compus din formaţii conectate cu primul sistem, cu excepţia bulbului. Al treilea sistem cuprinde hipocampul şi alte formaţii ale cortexului Ammon, precum şi juxtalocortexul din regiunile entorinală (inferior), retrosplenică (posterior) şi cingulară (superior şi anterior). Cea mai mare parte a discuţiei din text se referă la sistemul al doilea. (Din Pribram şi Kruger, *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1954, *58*: 109).

a fi strîns corelate, dar slab conectate cu neopalliumul. Prin stricninizarea diferitelor arii limbice şi prin cercetarea lobului limbic, referitor la potenţialele de vîrf stricninice, MacLean şi Pribram [11, 30] au identificat interconexiunile dintre ariile limbice, arătate în fig. 304. Interconexiunea sistemului limbic este arătată de faptul că excitaţia aplicată pe el provoacă postdescărcări repetate prelungite, care pot fi detectate prin electroencefalografie [14]. Aceste descărcări se propagă cu uşurinţă prin tot sistemul limbic, precum şi la alte formaţii, ca de exemplu hipotalamusul. Aceste formaţii sînt identificate ca fiind asociate în mod strîns cu sistemul limbic. În treacăt se

poate observa că aria motorie suplimentară descrisă de Woosley (capitolul al 11-lea) este localizată astfel: jumătate în mezopallium şi jumătate în neocortex.

Răspunsurile formaţiunilor limbice la excitări pot avea semnificaţia că acestea servesc ca un sistem de reglare a funcţiei viscerale şi vasculare, su-

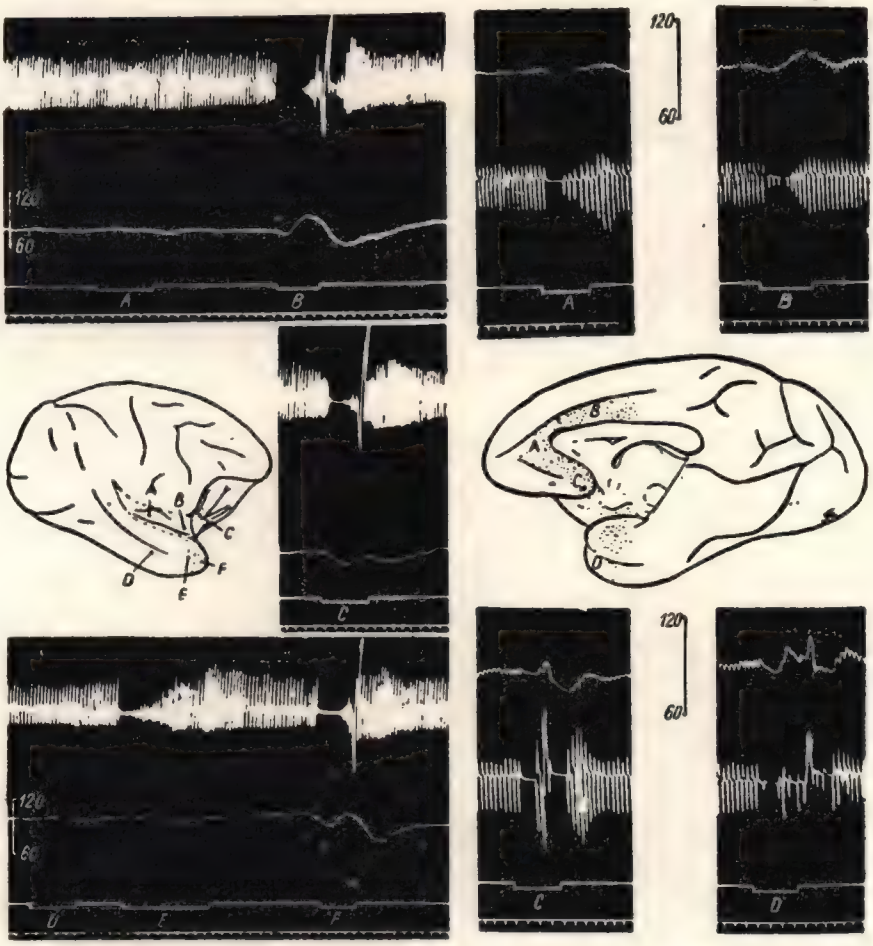


Fig. 303. — Răspunsurile la excitarea cortexului limbic. Stînga: răspunsul respirator (înregistrarea superioară) şi al presiunii sanguine (înregistrarea inferioară) la excitarea electrică a punctelor indicate pe harta creierului. Lobul insulei, care cuprinde punctele *A* şi *B*, a devenit vizibil prin separarea operculelor temporal şi frontoparietal. Mişcările respiratorii au fost înregistrate printr-o canulă traheală. Deviaţia în sus indică expiraţia. *Dreapta:* acelaşi lucru şi pentru faţa medială, cu deosebire că presiunea sanguină este acum înregistrarea superioară. (Din Kaada şi colab., *J. Neurophysiol.*, 1949, *12*: 347).

prapuse pe hipotalamus. Pe de altă parte, aceste răspunsuri pot să însemne că lobul limbic este interesat în procesul emoţional. O implicare în expresia emoţională este sugerată de felul răspunsului muscular somatic consecutiv

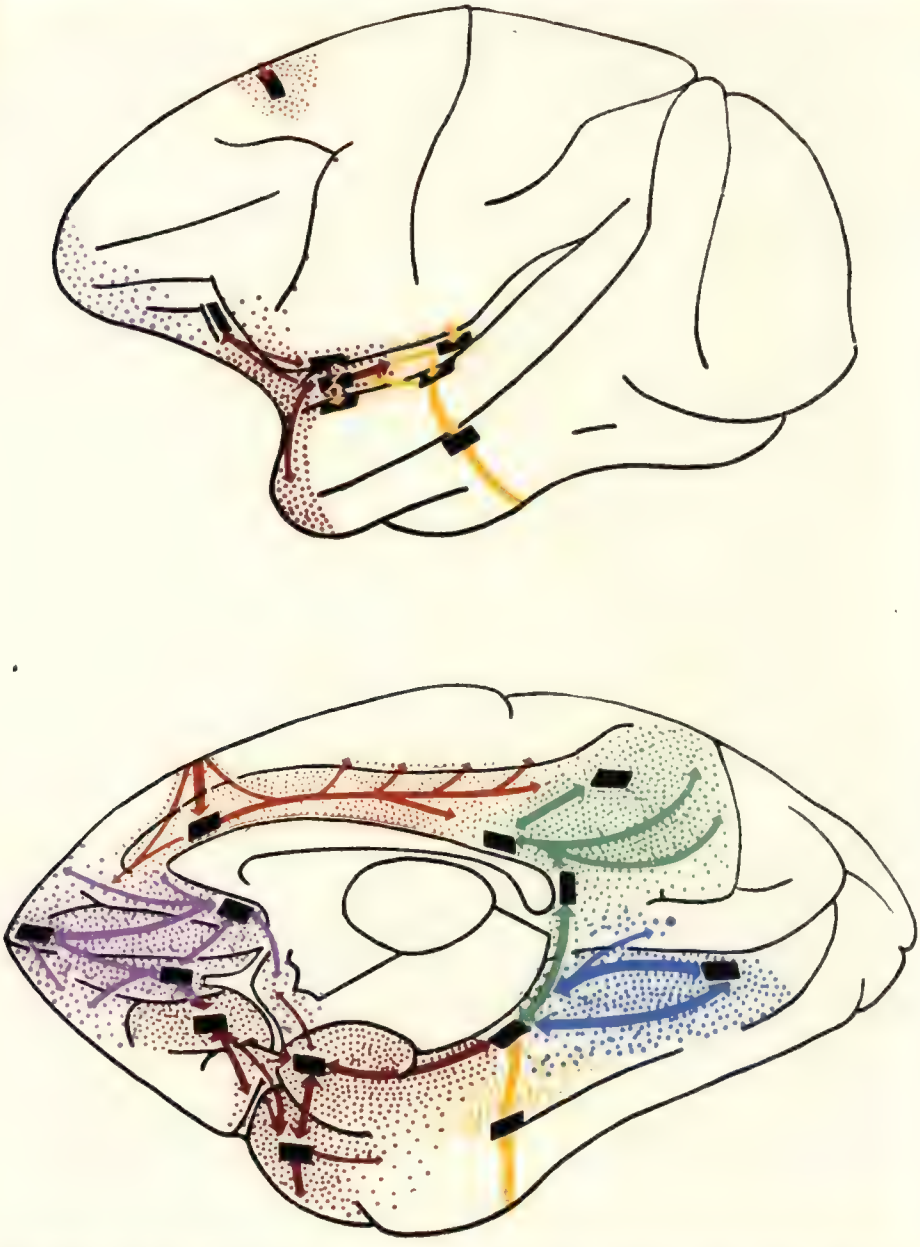


Fig. 304. — Reprezentarea schematică a suprafeţelor laterală (sus) şi mediobazală (jos) a creierului de Macacus. Sînt arătate segmente de cortex vechi şi nou din punct de vedere filogenetic care, în baza studiilor prin procedeul de stricninizare, apar ca fiind în legătură. Dreptunghiurile negre indică ariile în care s-a aplicat stricnina. Cu aceeaşi culoare se indică arii conectate în mod reciproc. A se observa suprapunerea zonelor limitrofe ale ariilor. Nu este arătată întinderea descărcării în neopallium. (Pe baza experienţelor lui MacLean şi Pribram; din Fulton, *Frontal lobotomy and affective behaviour, a neurophysiological analysis,* New York, W. W. Norton and Company, 1951).

excitării acestor arii. De exemplu, prin excitarea ariei 24 sau a părții anterioare a girusului cingular, Wilbur Smith [51] a provocat o vocalizare care sugerează un răspuns emoțional.

Formațiunile limbice subcorticale. Participarea sistemului limbic la procesul emoției este deosebit de evidentă, atunci cînd sînt excitate sau extirpate formațiile limbice subcorticale, ca de exemplu nucleii septali și nucleul amigdalian. Nucleul amigdalian, situat sub cortexul piriform, pare a fi deosebit de important. Formația, numită „nucleul amigdalian", este un complex de nuclei, avînd conexiuni cu bulbul olfactiv și cu neocortexul temporal. Nucleul amigdalian emite, de asemenea, proiecții în regiunea septală și hipotalamus pe calea striei terminale. Nucleii septali sînt formații rinencefalice situate de-a lungul liniei mediane, imediat sub genunchiul anterior

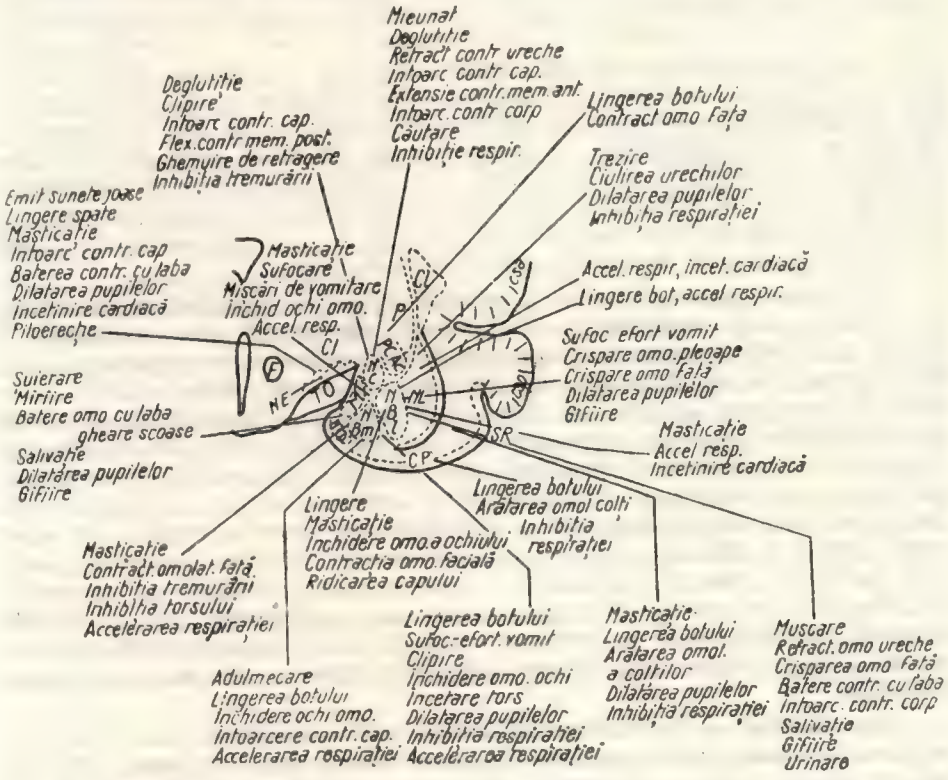


Fig. 305. — Secțiune transversală prin regiunea mediană a nucleului amigdalian. Sînt arătate tipurile de comportament oral, facial și de altă natură, care rezultă din excitație. A se nota porțiunile nucleului amigdalian, precum și relațiile lor cu alte formații cerebrale. Prescurtări: *NBl* și *NBm*; porțiunile laterală și medială ale nucleului bazal (din nucleul amigdalian); *NL* — nucleul lateral; *NC* — nucleul central (din nucleul amigdalian); *F* — fornix; *TO* — tractul optic; *CP* — cortexul piriform; *SR* — scizura rinală; *Cl* — claustrum; *P* — pulvinar; *CI* — capsula internă; *NCo* — nucleul cortical (din nucleul amigdalian); *NE* — nucleul endopeduncular; *M* — nucleul medial (din nucleul amigdalian); *PCAc* — putamen-complex amigdalian central; *CSa* — circumvoluția sylviană anterioară; *CSp* — circumvoluția sylviană posterioară. (După McLean și Delgado, *Electrocencephal. clin. Neurophysiol.*, 1953, 5: 91).

al corpului calos. Ele au conexiuni ample cu formațiile cunoscute ca fiind interesate în emoție și motivație — regiunea preoptică, hipotalamusul, hipocampul, tegmentul trunchiului cerebral și *habenula.*

Experiențe prin metoda excitării. Experiențele efectuate prin metoda excitării de către Gastaut [12] în Franța și MacLean [30, 33] în America au concentrat atenția asupra regiunii amigdaliene și periamigdaliene. Excitarea acestor formații, prin electrozi implantați, la pisici și maimuțe neanesteziate, a provocat răspunsuri în evidentă relație cu „mîncatul" și cu extremitatea superioară a tractului gastrointestinal : adulmecare, lingere, mușcare, mestecare, lingerea feței, accese de sufocare și mișcări de vomitare (fig. 305). (Oarecum contradictoriu au fost comunicate și cazuri de hiperfagie în urma unor leziuni ale nucleului amigdalian [13]). O a doua categorie de răspunsuri au fost clasificate drept componente ale apărării — atacul, retragerea urechilor, mîrîitul și alte fenomene de vocalizare, precum și scoaterea ghearelor. O a treia categorie de răspunsuri a fost formată din reacții respiratorii și autonome provocate prin intermediul mezopalliumului în general. În sfîrșit, răspunsuri afective organizate, ocazionale — comportament de furie agresivă sau comportament de frică și scăpare prin fugă — au fost de asemenea reproduse. Comportamentul de furie rezultă în mod tipic din excitarea nucleului amigdalian [10]. Wood și colab. [56] au demonstrat de curînd localizarea funcției în nucleul amigdalian, cu producerea promptă a mișcărilor fălcilor și feței în urma excitării nucleilor bazolaterali și cu efecte autonome și respiratorii consecutive excitației zonei corticomediale.

Extirparea regiunii septale. Leziunile acestei regiuni limbice anterioare și mediale reduc răspunsurile în situațiile de „frică" sau „anxietate" [7]. Pentru a stabili o excitație producătoare de anxietate, un zgomot produs prin pocnete — cu o durată de trei minute — era urmat imediat de o lovitură dureroasă aplicată pe picioare. După cîteva repetări de acest fel, pocnetul singur provoca un răspuns anxios : ghemuire, micțiune și defecație. Pentru a obține o măsură obiectivă a acestei frici sau anxietăți condiționate, șobolanii erau dresați să coboare o pîrghie pentru a obține un strop de apă. Animalele erau răsplătite numai o dată la 60 de secunde, astfel încît cuantumul apăsării pîrghiei rămînea ridicat. Gradul în care zgomotul pocniturii influența apăsarea pîrghiei a fost luat ca măsură a anxietății. La șobolanii de control neoperați, anxietatea condiționată inhiba în mod complet apăsarea barei în vederea obținerii apei. După leziunile regiunii septale, efectul pocniturilor asupra apăsării pîrghiei a fost mult mai puțin pronunțat.

Alte metode au furnizat probe asupra unor amplificări ale altor comportamente emoționale consecutive acestor leziuni. După operație, șobolanii au fost așezați într-o cușcă comună. La ieșirea din starea de anestezie, ei au fost îndată lăsați liberi. Șobolanii îmblînziți, care înainte fuseseră mîngîiați fără grijă cu mîinile goale, nu puteau fi acum atinși decît cu mănuși ; ei atacau în mod repetat o bară de oțel așezată în fața lor. Asemenea atacuri nu se aseamănă cu „falsa furie", însă sînt foarte dibace și bine conduse. Se poate trage concluzia că animalele au devenit mai agitate și mai sălbatice și că ele sînt mai puțin fricoase și anxioase.

Extirpările nucleului amigdalian. Ca în cazul multor formațiuni subcorticale interesate în funcția viscerală, formațiuni acționînd în mod opus se găsesc alături sau amestecate în nucleul amigdalian. Rezultatele aparent contradictorii ale experiențelor de pionierat nu trebuie să provoace con-

furie, deoarece studii ulterioare dezvăluie adesea formații separate cu acțiuni antagoniste.

Atunci cînd au determinat formațiile care trebuie să fie distruse pentru a produce starea de „falsă furie" care succede decorticărilor superioare, Bard și Mountcastle [3] au constatat că îndepărtarea neocortexului nu provoacă reacția de furie, cu condiția ca nucleii subcorticali să nu fie implicați. Asemenea leziuni duc în mod real la o stare de calm și placiditate anormale. Această placiditate a urmat unor leziuni care lăsau intacte nucleul amigdalian, hipocampul și cortexul lobului piriform. Cînd lobii piriformi și nucleul amigdalian au fost înlăturați — la o pisică decorticată placidă — starea de calm lua sfîrșit. Bard și Mountcastle au tras concluzia că nucleul amigdalian trebuie să acționeze ca un „tub", prin care impulsurile inhibitoare cu originea în cortexul de tranziție și în neocortex exercită o influență inhibitoare asupra hipotalamusului posterior, care deservește răspunsul cu caracter de furie.

În anul 1937, Klüver și Bucy [24, 25] au provocat tulburări bizare de comportament (agnozie vizuală, explorare prin miros, comportament forțat de explorare) la maimuțe, după o lobectomie temporală bilaterală care a distrus importante formații limbice. Unele din aceste modificări de comportament au fost descrise anterior. Au fost remarcate de asemenea modificări profunde în comportamentul emoțional, în direcția pasivității sau a absenței răspunsurilor. Ființe care, în mod normal, stîrnesc frica sau obligă la prudență — un șarpe, un străin, o pisică sau un cîine — au fost admise în apropiere fără ezitare și fără vocalizarea și comportamentul facial care indică prezența fricii la maimuțe. Prin contrast, alte tipuri de comportament emoțional, în special activitatea sexuală, au fost intensificate, fiind provocate de o diversitate neobișnuită de obiecte. Maimuțele manifestau comportament sexual față de sexul opus, de același sex și de ele însești, într-un grad cu mult mai mare decît cel observat la maimuțele mascule normale. De asemenea a fost evident un comportament excesiv oral: mușcarea și sugerea diferitelor părți ale corpului sau a obiectelor neînsufletite. În același an, Papez [42] a ajuns la o concluzie oarecum comparabilă într-un articol teoretic, și anume că regiunile implicate în leziunile produse de Klüver și Bucy sînt legate de hipotalamus pentru a forma mecanismele nervoase ale emoției. Astfel puteau fi folosite atît datele de comportament, cît și o indicație asupra implicării formațiilor limbice, mai curînd decît a celor ale lobului temporal propriu-zis. Aceste observații au fost confirmate atît la animale [51], cît și la om [50].

De la cel de-al doilea război mondial încoace, aceste studii de pionierat care dovedeau baza nervoasă a emoției au fost larg extinse într-un număr de laboratoare din întreaga lume. Cercetări ulterioare arată că, dintre formațiile limbice distruse prin operația lui Klüver și Bucy, nucleul amigdalian și cortexul piriform supraiacent sînt formațiile a căror pierdere produce simptomele emoționale. Extirparea limitată la ariile limbice implicate în experiențele lui Klüver și Bucy produce partea emoțională, dar nu și pe aceea de cunoaștere (de exemplu, cecitatea psihică) a sindromului manifestat de maimuțele operate de cei doi fiziologi menționați. În timp ce mulți cercetători au făcut comunicări și asupra unor fragmente din sindromul Klüver-Bucy consecutive lobectomiei la animale [53] și chiar la om [52], demonstrația cea mai impresionantă a fost aceea a lui Schreiner și Kling [47, 48, 49]. După îndepărtarea nucleului amigdalian și a cortexului supraiacent, pisicile

şi maimuţele au devenit excesiv de docile. *Dacyprocta aguti* şi linxul, două animale alese pentru natura lor sălbatică, au devenit de asemenea docile timp de mai multe săptămîni, după extirparea nucleului amigdalian. Pisicile şi maimuţele operate au manifestat în mod evident o hipersexualitate, pe care au manifestat-o faţă de ambele sexe, fără discriminare, sau faţă de animale dintr-o specie diferită, ca de exemplu găina. Activitatea sexuală a scăzut după castrare, dar nu a fost provocată de o producţie mărită de testosteron. Aceste rezultate au fost confirmate, iar aria interesată în comportamentul sexual a fost delimitată [13]. Hipersexualitatea apare după leziuni restrînse la cortexul piriform (fig. 306) situat deasupra nucleului amigdalian, dar nu după leziuni limitate la acest nucleu bazal.

În timp ce un anumit grad de placiditate sau de calm poate urma după multe operaţii pe creier, starea de impasibilitate consecutivă extirpaţiei nucleului amigdalian este specifică. Este interesant că un animal

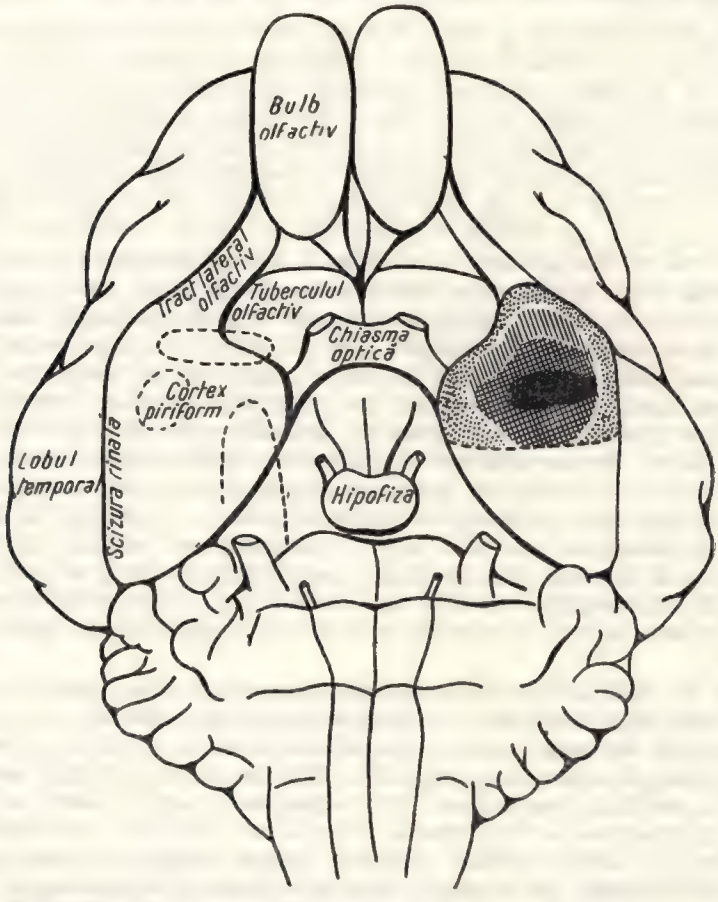


Fig. 306. — Faţa ventrală a creierului de pisică. Este arătată proiecţia ariilor în care distrugerile au dat naştere unor probleme de comportament specific. În dreapta, cercurile concentrice punctate arată distribuţia implicării (în intervalul intercvartil) la animale cu manifestări de hipersexualitate. (Din Green şi colab., *J. comp. Neurol.*, 1957, *108* : 505).

cu nucleul amigdalian extirpat, din placid devine sălbatic şi extrem de furios în urma leziunilor nucleului ventromedial al talamusului [47]. Invers, şobolanii sălbăticiţi în urma unor leziuni septale au fost aduşi într-o stare de placiditate prin extirparea nucleului amigdalian.

Unii cercetători nu au reuşit să confirme aceste constatări; alţii nu numai că au observat aceleaşi tulburări, dar le-au produs prin provocarea unor leziuni parţiale ale nucleului amigdalian sau ale cortexului supraiacent. Această deosebire nu este, poate, surprinzătoare, atunci cînd ne ocupăm de un comportament complex şi dificil de evaluat cantitativ şi de studiat în mod obiectiv, pe de o parte *, şi avînd o structură nervoasă extrem de complexă, pe de altă parte. Într-o măsură oarecare, aceleaşi dificultăţi au fost întîlnite în studiile iniţiale asupra hipotalamusului; acestea au fost înlăturate prin descoperirea că hipotalamusul conţine perechi de centri cu acţiuni opuse. Acelaşi lucru poate fi adevărat şi în cazul lobului limbic.

Arhipalliumul. Cu toate că din punct de vedere anatomic a fost stabilită existenţa unor conexiuni ale formaţiei hipocampice cu hipotalamusul prin intermediul fornixului şi cu circumvoluţia cingulară anterioară (aria 24) prin intermediul corpilor mamilari şi nucleilor anteriori, semnificaţia emoţională a acestor conexiuni, anticipată de Papez [42] şi de alţii, nu a fost în mod clar stabilită experimental. Deşi modificări oarecum intangibile cu caracter emoţional au fost descrise ca fiind consecutive leziunilor ariei 24 şi a altor arii ale mezopalliumului, intervenţia în acest sistem nu este însoţită de modificări mari în comportamentul emoţional ca cele consecutive influenţării nucleilor limbici subcorticali. Este cu totul posibil ca sistemul lui Papez să deservească aspectul de cunoaştere şi alte aspecte subiective ale emoţiei. De fapt există probe că formaţia hipocampică este interesată în aspectul subiectiv sau interior al emoţiei. Aceste conexiuni constituie poate calea prin care funcţiunile limbice şi necorticale sînt legate unele de altele. În mod similar, lobul prefrontal este interesat în emoţie, însă într-un mod mult mai subtil decît regiunea nucleului amigdalian.

Aspectele interioare ale emoţiei

Sherrington, recunoscînd pericolele pe care le prezintă deducerea de experienţe subiective din comportamentul motor, a vorbit despre reflexe „pseudoafective" la pisica decerebrată. Cannon, la rîndul lui, a vorbit, în mod precaut, despre „falsă furie" la animalul decorticat sau decerebrat superior, implicînd prin aceasta că au fost observate numai manifestări exterioare de furie şi nu manifestări subiective. Baza pentru ceea ce poate părea paradoxal — o abordare obiectivă a unui fenomen subiectiv — a fost pusă de către Loucks în perioada 1934—1938, cînd a introdus procedeul electrodului implantat şi l-a utilizat la analizarea bazei nervoase a reflexelor condiţionate.

De la Pavlov încoace se ştie că, dacă un excitant „neutru" (excitantul condiţionat), care nu produce o reacţie vizibilă sau produce o reacţie fără legătură cu răspunsul condiţionat, este prezentat la intervalul de timp

* De exemplu, Rosvold şi colab. [45] au arătat că un babuin *(Papio cynocephalus)* cu nucleul amigdalian extirpat, care era agresiv în cuşcă, era ascultător cînd se afla în situaţia ierarhică de grup.

adecvat o dată cu sau înaintea unui excitant care provoacă o reacţie dată (excitantul necondiţionat şi respectiv, răspunsul necondiţionat), atunci excitantul condiţionat, prezentat ulterior singur, va produce aceeaşi reacţie (răspuns condiţionat). Prin excitări în diferite puncte situate de-a lungul căii reflexului necondiţionat — de la organul de simţ pînă la muşchi — Loucks şi alţii au descoperit că excitarea organelor de simţ, a rădăcinii posterioare sau a coloanelor măduvii spinării, precum şi a talamusului poate servi ca excitant necondiţionat; excitarea cortexului motor, a rădăcinii anterioare sau a muşchiului, deşi provoacă un răspuns, nu poate servi ca excitant necondiţionat. Cu alte cuvinte, un excitant aplicat pe segmentul aferent al reflexului este eficient ca stimul necondiţionat; un excitant aplicat pe segmentul eferent este ineficient. De asemenea se ştie că o condiţionare este deosebit de dificilă şi poate fi chiar imposibilă, dacă un excitant neutru produce răspunsul necondiţionat, de exemplu, lumină → constricţie pupilară sau percuţia tendonului → secusă patelară. Făcînd un pas mai departe, se poate formula încă o dată acest rezultat, utilizîndu-se termeni în legătură cu afectul. Reflexele care funcţionează bine sînt cele produse de excitanţii necondiţionaţi pe care un om i-ar putea numi plăcuţi sau neplăcuţi — de exemplu, un şoc electric sau punerea de hrană sau acid în gură.

Rolul hipotalamusului în afect. Masserman [35] a aplicat acelaşi tip de analiză manifestărilor emoţionale provocate prin excitaţie hipotalamică. El a pus întrebarea: este hipotalamusul, pur şi simplu, o formaţie motorie care organizează expresia exterioară a emoţiei, sau se găseşte „în calea curentului" pe segmentul aferent? Dacă excitaţia hipotalamică poate servi ca excitant reflex necondiţionat, atunci, conform analizei lui Loucks, hipotalamusul se află „în calea curentului". Masserman a stabilit o serie de criterii, care s-au dovedit foarte utile în determinarea faptului, dacă o manifestare emoţională, cauzată de o leziune centrală sau de o excitaţie este o emoţie pseudoafectivă sau falsă. Aceste criterii sînt: 1) Este activitatea agresivă îndreptată către un obiect specific oarecare? 2) Oare manifestarea emoţională inhibează şi ia locul altei activităţi? 3) Are manifestarea o existenţă mai lungă decît excitantul, aşa cum este cazul în starea de agitaţie emoţională la animalele intacte? 4) Devine animalul condiţionat faţă de mediul înconjurător (cuşca experimentală)? 5) Serveşte excitarea creierului ca un reflex necondiţionat în experienţele de condiţionare formale? El a răspuns la aceste întrebări negativ în ce priveşte hipotalamusul. Ulterior, alţi cercetători au dat în mod uniform un răspuns pozitiv la aceleaşi întrebări, iar motivul dezacordului nu este cunoscut.

Criteriile lui Masserman au fost larg folosite de alţi cercetători în studiul neurofiziologiei emoţiei şi motivaţiei. Nakao [37], de exemplu, a observat că manifestarea emoţională nu este oarbă şi lipsită de direcţie. Cînd este, ca aspect, asemănătoare cu furia, ea poate avea ca ţintă experimentatorul sau o felină inocentă din apropiere; dacă manifestarea este asemănătoare cu frica, încercările de a scăpa sînt îndreptate către un punct slab din cuşcă. Atît Nakao, cît şi Delgado şi colab. [8] au descoperit că excitaţia hipotalamică care dă naştere la activităţi de şuierare, dezvelire a dinţilor, muşcare şi zgîriere, încercări de evadare etc., serveşte foarte bine ca excitant necondiţionat. Mai mult încă, este posibil să se arate modul în care animalul „interpretează" excitaţia hipotalamică. Nakao a aşezat un animal cu electrozi implantaţi în hipotalamus într-o cutie avînd ca planşeu un grătar prin care putea trece curentul electric. Apoi el a învăţat animalul să între-

rupă şocul electric prin manipularea unei palete. Cînd s-a produs pentru prima oară şocul hipotalamic, unele animale au întrerupt şocul. Delgado şi colab. [8] au arătat mai departe că şocul hipotalamic poate determina o motivaţie a unui proces de învăţare *de novo* şi poate acţiona ca o pedeapsă destul de severă pentru a inhiba apropierea animalului de hrană.

Măsura în care o excitaţie hipotalamică — aplicată pisicilor — serveşte ca excitant necondiţionat pentru un răspuns condiţionat de evitare, depinde de ce anume se provoacă: un tip de reacţie de fugă sau de furie. Cînd s-a produs o reacţie de fugă, împingerea paletei, motivată de excitantul alimentar, a fost transferată prompt la excitarea hipotalamică, în timp ce transferarea nu a avut loc atunci cînd excitarea a produs reacţii de luptă. Cele două tipuri de răspuns au fost provocate prin excitarea unor porţiuni uşor diferite ale hipotalamusului: răspunsurile de fugă de la o regiune oarecum difuză situată în partea laterală a hipotalamusului anterior, iar răspunsurile agresive (şuieratul şi mîrîitul) din porţiunea medială şi posterioară a hipotalamusului mijlociu.

Alte regiuni subcorticale dau naştere unor reacţii emoţionale care pot fi utilizate ca excitanţi necondiţionaţi [9]. Multe din aceste regiuni se găsesc pe căile clasice ale durerii. Altele, ca hipotalamusul şi nucleul median al nucleului amigdalian (vezi mai jos) nu se găsesc pe această cale.

Excitarea electrică a nucleului amigdalian uman produce fenomene subiective de frică şi furie.

Nu trebuie să se considere că hipotalamusul, acţionînd singur, este capabil să producă un comportament emoţional dirijat. Cortexul cerebral este necesar pentru aceasta. Comportamentul emoţional al cîinelui decorticat din experienţele lui Goltz sau acela care este consecinţa aplicării unei excitaţii hipotalamice pisicilor decorticate nu este dirijat. Este întru totul posibil ca hipotalamusul să se descarce în sens ascendent spre cortexul cerebral, care dirijează atacul. Nu se poate presupune că hipotalamusul este sediul experienţei afective şi nici că vreun proces cerebral este necesar pentru ca un excitant să servească drept excitant necondiţionat. Hipotalamusul se poate descărca într-o arie talamică sau în oricare altă arie esenţială afectului. Cercetări suplimentare sînt necesare pentru determinarea amănunţită a acestor relaţii, dar este limpede că hipotalamusul este mai mult decît o formaţie eferentă situată „în porţiunea descendentă a curentului" în aparatul comportamentului emoţional. Probe adiţionale în favoarea acestei teze au fost obţinute prin experienţele de autoexcitare (vezi mai jos).

Rolul hipotalamusului în motivaţie. Anumite leziuni ale hipotalamusului provoacă ingerarea excesivă de alimente şi lichide (capitolul al 10-lea). La prima vedere, acest fapt ar părea să indice la aceste animale existenţa unei motivaţii intense.

Totuşi cantitatea de hrană şi de lichid consumată nu este unicul şi, probabil, nici chiar cel mai bun indice al impulsului foamei. Oare nu am mîncat cu toţii, cu gîndurile în altă parte, o ceaşcă de alune, deşi nu ne era foame de loc? Un alt test al motivaţiei constă în determinarea efortului depus sau al obstacolelor învinse în scopul satisfacerii unui impuls. Folosind aceste criterii, Miller [36] nu a găsit o motivaţie intensă la şobolanii obezi datorită hiperfagiei hipotalamice. Totuşi aceşti şobolani nu se găseau în faza dinamică a hiperfagiei, cînd greutatea creşte în mod continuu, astfel încît nu se poate afirma cu certitudine că hiperfagia nu este determinată de o motivaţie intensă.

Aparatul hipotalamic interesat în procesul ingestiei de alimente şi lichide este complex. După cum am văzut, nu mai puţin de trei arii sînt interesate în ingestia de alimente, iar una în saţietate. Excitaţia centrului hrănirii, situat lateral faţă de centrul saţietăţii, produce o întîrziere în hrănire, dar nu determină creşterea impulsului de alimentare [51].

Excitaţia centrilor de hrănire descrişi de Maire în aria mamilară mediană provoacă ingestia de alimente, care este promptă şi, după cît se pare, discriminatorie, în contrast cu bulimia — cînd sînt ingerate obiecte necomestibile [46]. În contrast cu hrănirea provocată prin excitarea regiunii laterale hipotalamice, alimentarea discriminatorie a avut în mod evident o motivaţie în cazul testării prin metoda impulsurilor conflictuale. Un şobolan mascul, avînd electrozi implantaţi în aria premamilară, a fost aşezat într-o cuşcă presărată cu hrană şi în care se găsea un şobolan femelă în perioada rutului (fig. 307). În momentul cînd activitatea şobolanului mascul era în mod clar orientată spre femelă, a fost excitat centrul posterior hipotalamic

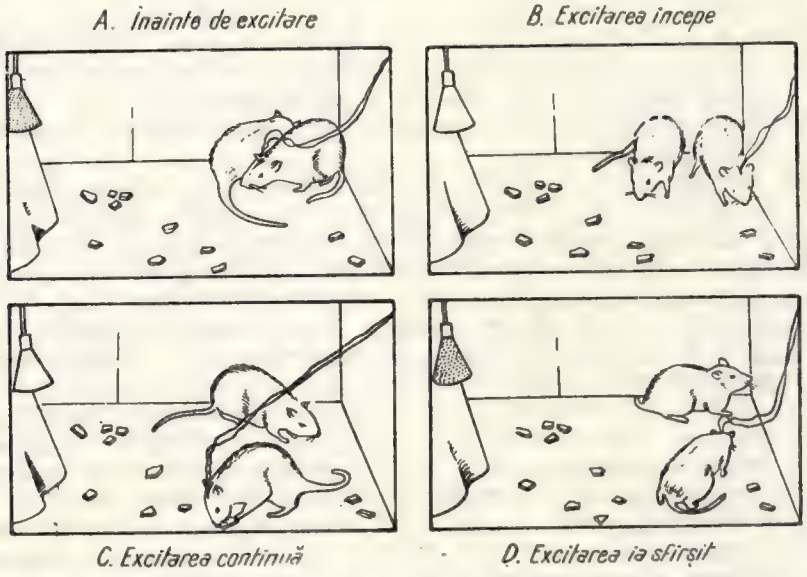


Fig. 307. — Schiţe ale unei secvenţe dintr-un film de cercetare. Este arătat un şobolan avînd electrozi implantaţi în regiunea premamilară a hipotalamusului. Lumina este aprinsă în timpul excitării prin electrozi.

de alimentare. Activitatea sexuală a încetat în mod prompt; masculul s-a îndepărtat adulmecînd hrana, iar atunci cînd a găsit-o a început să mănînce. Cînd excitaţia a încetat, el a lăsat să cadă bolul alimentar şi s-a reîntors la femelă. Astfel, atît timp cît mîncatul şi băutul excesiv pot fi forţate prin excitarea şi lezarea diferitelor formaţii hipotalamice şi subcorticale vecine, faptul, dacă în mod real comportamentul are la bază o motivaţie, trebuie stabilit pentru fiecare activitate, pentru fiecare punct hipotalamic şi pentru fiecare leziune. Indicaţiile existente arată că alimentarea este controlată de o serie de nuclei şi că, într-un anumit punct din hipotalamus, mecanismul de producere a unei alimentări determinate de motivaţie se trans-

formă într-unul de producere a unui comportament care, deşi se manifestă în mod intens, este comportament „motor" mecanic. Aşadar, emoţia şi impulsul pun probleme similare şi anume : descoperirea bazei nervoase a elementului caracteristic esenţial al fiecăruia — afectul şi respectiv, motivaţia.

Autoexcitarea. Dacă sînt implantaţi electrozi în creier, iar o manetă care închide un circuit de excitare e dispusă astfel încît să poată fi manipulată de către animal, efectele excitării pot fi deduse din comportamentul animalului. Cînd vîrful electrodului se află în anumite locuri ale creierului, iar maneta este plasată astfel încît poate închide în mod accidental circuitul, acesta va învăţa după cîteva probe conexiunea dintre manetă şi şoc şi va evita după aceea maneta. În mod cu totul deosebit, atunci cînd electrozii se găsesc în alte părţi ale creierului, animalul se va autoexcita în mod repetat, aproximativ de 5 000 de ori pe oră, adică mai mult decît o dată pe secundă [41]. Dacă experimentatorul permite, acest comportament va continua pînă la epuizarea animalului. În testele cu durată de o oră, aplicate timp de o lună, nu s-a manifestat nici un semn de saţietate [40]. Şocurile aplicate în mereu alte arii sînt indiferente, adică animalul nici nu caută, nici nu evită excitarea. Faptul că alte forme de comportament, în afară de apăsarea manetei circuitului, pot avea ca motivaţie autoexcitarea, a fost dovedit în diferite moduri. Un şobolan poate fi dresat să alerge printr-un labirint pentru a primi un şoc cerebral drept recompensă ; el va trece peste un grătar metalic străbătut de curentul electric tot cu scopul de a primi un şoc cerebral. Într-o cuşcă Skinner, şobolanul poate să apese o bară mai rapid în scopul obţinerii şocului cerebral, decît în cel al căpătării hranei.

Frecvenţa apăsării barei oferă o măsură a eficacităţii poziţiilor date ale electrodului. Autoexcitarea se produce atunci cînd vîrful electrodului se află într-un punct oarecare dintr-o zonă suficient de mare a creierului. Neocortexul este, cu toate acestea, o regiune cu totul indiferentă. Cele mai eficiente regiuni se află în hipotalamus şi în sistemul limbic. Porţiunea posterioară a hipotalamusului situată imediat anterior faţă de corpii mamilari oferă frecvenţe foarte înalte ; porţiunea anterioară a hipotalamusului frecvenţe mult mai joase. Punctele active se întind în sens caudal în tegmentul mezencefalic, iar în sens rostral în regiunea preoptică, regiunea septală şi fasciculul prozencefalic median. Alte porţiuni ale sistemului limbic produc apăsarea barei, dar cu frecvenţe scăzute.

Deoarece excitaţia anumitor puncte acţionează ca o motivaţie, Olds [40] a pus această întrebare : deservesc oare electrozii plasaţi într-un anumit sistem de fibre un impuls major ? De exemplu există oare plasări de electrozi care să determine o autoexcitare mai rapidă în starea de foame decît în cea de saţietate ? S-au obţinut unele probe relative la o variaţie corelată cu foamea a frecvenţei autoexcitării, atunci cînd vîrful electrodului a fost plasat în porţiunea posterioară a hipotalamusului. În cazul unei alte plasări de electrozi, castrarea a produs diminuarea frecvenţei apăsării barei, după o întîrziere de 10—11 zile necesară pentru scăderea nivelului androgenilor ; frecvenţa apăsării barei a fost restabilită prin injecţii cu testosteron. În această experienţă, punctul eficient era situat în marginea dorsomedială a nucleului caudat.

Injectarea de substanţe androgene influenţează cel mai puternic răspunsurile iniţiate de o serie de puncte, iar foamea influenţează răspunsurile iniţiate de o serie diferită de puncte. Este o ipoteză raţională teza că autoexcitarea sau potenţarea pozitivă are loc atunci cînd este excitat aparatul

nervos al unui impuls de bază. Dacă sînt permise interpretări mentaliste, impulsurile şi emoţiile pot fi împărţite în plăcute şi neplăcute. Autoexcitarea poate indica un efect plăcut sau o oarecare satisfacţie, produse de excitare, deşi acesta este un punct de vedere contestat de mulţi.

Un alt mod de a aborda analiza fenomenului de autoexcitare este de a crea o stare de anxietate şi de a descoperi fie efectul acesteia asupra autoexcitării, fie efectele autoexcitării asupra anxietăţii. Ca şi în experienţele sale de extirpare a regiunii septale, Brady [6] a provocat două răspunsuri condiţionate operative într-o cuşcă Skinner: apăsarea pîrghiei pentru apă şi pentru şocul cerebral. Anterior, zgomotului produs de o succesiune de pocnete, i s-au imprimat calităţi de producător de anxietate prin corelarea lui cu o lovitură aplicată pe picioare. Zgomotul produs de pocnete, neînsoţit de lovitură, era capabil să provoace un răspuns anxios şi să inhibeze apăsarea barei care declanşa curgerea apei. În cazul cînd autoexcitarea fasciculului prozencefalic median a înlocuit recompensa cu apă, apăsarea barei nu a fost suprimată de către anxietatea condiţionată, adică prin seria de pocnituri. Analizarea acestui fenomen arată că această persistenţă a apăsării barei se datoreşte pur şi simplu faptului că autoexcitarea este o recompensă mai eficace. Este posibil că prin autoexcitare se obţine mai degrabă „linişte" decît „bucurie".

Dificultăţile care împiedică interpretarea experienţelor de autoexcitare sînt oarecum analoge celor întîlnite la analizarea experienţelor prin metoda extirpării. Prin anumite plasări de electrozi, Roberts [44] a descoperit că, în mod obişnuit, excitarea este o motivaţie pentru anumite feluri de deprinderi dobîndite, nu însă şi pentru altele. El a sugerat că excitarea a avut un caracter de recompensă la început, dar că foarte repede a devenit punitivă. Această observaţie fundamentală a fost confirmată [4]. S-a arătat, de asemenea, că şobolanii care manifestă semne de primire a unei pedepse după o excitare prelungită, vor prefera, dacă li se dă prilejul, scurte excitări cerebrale. Efecte mixte şi aparent contrarii, apărute în urma excitării aceluiaşi loc, au fost relatate pentru multe formaţii cerebrale, ca de exemplu cerebelul anterior. Astfel de efecte mixte sînt interpretate în sensul că ele ar arăta că sistemele de neuroni care acţionează în opoziţie unul faţă de altul se găsesc strîns apropiate sau amestecate. În cazul cînd această dispoziţie este tipică pentru sistemul limbic, aşa cum ştim că este cazul cu hipotalamusul, este posibil ca ea să explice divergenţa rezultatelor obţinute în experienţele prin metodele extirpării şi excitării, efectuate de diferiţi cercetători.

Surescitarea (starea de agitaţie)

Importanţa surescitării sau a aspectelor dinamice ale emoţiei este evidentă, deoarece noi clasificăm adeseori bolnavii psihici în maniaci sau depresivi. Nu este sigur dacă manifestările vizibile ale unei activităţi excesiv de mari reflectă o stare conştientă de surescitare; se poate admite totuşi existenţa unui paralelism. Manifestările extreme ale surescitării pot fi mărite sau diminuate prin leziuni nervoase. Astfel, atîta timp cît acţionează fără opoziţie din partea nivelurilor cefalice mai înalte, ca în cazul unei decerebrări superioare, porţiunea posterioară a hipotalamusului provoacă „falsa furie". Mai mult încă, distrugerea hipotalamusului la animalele intacte sub celelalte raporturi are drept consecinţă somnolenţă, amorţeală, cata-

plexie, impasibilitate generală şi inactivitate. Porţiunea posterioară a hipotalamusului este, prin urmare, o staţie intermediară atît în sistemul *descendent* care produce manifestări emoţionale, cît şi în sistemele reticulare *ascendente* care produc vioiciune şi stare de veghe (capitolul al 21-lea). Distrugerea nucleului ventromedial, situat anterior faţă de zona menţionată mai sus, produce hiperactivitate şi stare de sălbăticie. Maire şi Patton [34] au delimitat nivelurile la care leziunile produc o hiperactivitate somatică generală şi anume aria preoptică şi aria hipotalamică anterioară. Unele leziuni anterioare produc hiperactivitate asociată cu edem pulmonar cu sfîrşit letal. Această asociere este o consecinţă obişnuită a maniei.

Linsley [28] a propus o teorie a activării pentru explicarea emoţiei, considerată poate mai bine ca aspectul de activare a emoţiei. În conformitate cu această teorie, o descărcare în sens descendent a nucleilor hipotalamici, care produce aspectul exterior al emoţiei, este însoţită de o descărcare în sens ascendent care, la rîndul ei, produce vioiciunea subiectivă sau starea de agitaţie tipică emoţiei. După cum am văzut în capitolul al 21-lea, această teorie este bine fundamentată [19]. Poate că nu este exagerat să sperăm că hipoactivitatea unui astfel de sistem va fi, în cele din urmă, identificată ca fiind cauza atît a lipsei de relief a emoţiei la schizofrenici, cît şi a slăbirii proceselor mentale şi a diminuării activităţilor motorii şi de postură la bolnavii depresivi.

BIBLIOGRAFIE

1. BAILEY P. şi SWEET W. H. — *J. Neurophysiol.*, 1940, *3* : 276.
2. BARD şi MACHT M. D. — p. 55 din Ciba Foundation *Symposium on the neurological basis of behavior*, G. E. W. Wolsternholme şi C. M. O'Connor, eds. Boston, Little, Brown şi Co., 1958.
3. BARD P. şi MOUNTCASTLE V. B. — *Res. Publ. Ass. nerv. mend. Dis.*, 1948, *27* : 362.
4. BOWER G. H. şi MILLER N. E. — *J. comp. physiol. Psychol.*, 1958, *51* : 669.
5. BRADY J. V. — p. 193, în *Biological and biochemical bases of behavior*, H. F. Harlow şi C. N. Woolsey, eds. Madison, University of Wisconsin Press, 1958.
6. BRADY J. V. — p. 689, în *Reticular formation of the brain*, Henry Ford Hospital International Symposium, H. H. Jasper, L. D. Proctor, R. S. Knighton, W. C. Noshay şi R. T. Costello, eds. Boston, Little, Brown and Co., 1958.
7. BRADY J. V. şi NAUTA W. J. H. — *J. comp. physiol. Psychol.*, 1953, *46* : 339.
8. DELGADO J. M. R., ROBERTS W. W. şi MILLER N. E. — *Amer. J. Physiol.*, 1954, *179* : 587.
9. DELGADO J. M. R., ROSVOLD H. E. şi LOONEY E. — *J. comp. physiol. Psychol.*, 1956, *49* : 373.
10. FERNANDEZ DE MOLINA A. şi HUNSPERGER R. W. — *J. Physiol.*, 1959, *145* : 251.
11. FULTON J. F. — *Frontal lobotomy and affective behavior ; a neurophysiological analysis*, New York, W. W. Norton, 1951, 152 p.
12. GASTAUT H., NAQUET R., VIGOUROUX R. şi CORRIOL J. — *Rev. neurol.*, 1952, *86* : 319.
13. GREEN J. D., CLEMENTE C. D. şi DE GROOT J. — *J. comp. Neurol.*, 1957, *108* : 505.
14. GREEN J. D. şi SHIMAMOTO T. — *Arch. Neurol. Psychiat. (Chicago)*, 1953, *70* : 687.
15. HEATH R. G., MONROE R. R. şi MICKLE W. A. — *Amer. J. Psychiat.*, 1955, *111* : 862.
16. HESS W. R. şi BRÜGGER M. — *Helv. physiol. Acta*, 1943, *1* : 33.
17. HUNSPERGER R. W. — *Helv. physiol Acta*, 1956, *14* : 70.

18. IRONSIDE R. — *Brain*, 1956, *79* : 589.
19. JASPER H. H., PROCTOR L. D., KNIGHTON R. S., NOSHAY W. C. şi COSTELLO R. T. — ed. *Reticular formation of the brain*, Henry Ford Hospital International Symposium, Boston, Little, Brown and Co., 1948, XIV, 766 p.
20. KAADA B. R. — *Acta physiol. scand.*, 1951, *24* (Suppl. 83).
21. KAADA B. R., PRIBRAM K. H. şi EPSTEIN J. A. — *J. Neurophysiol.*, 1949, *12* : 347.
22. KING F. A. — *J. Nerv. ment. Dis.*, 1958, *126* : 57.
23. KLÜVER H. — *J. Lancet*, 1952, *72* : 567.
24. KLÜVER H. şi BUCY P. C. — *J. Psychol.*, 1938, *5* : 33.
25. KLÜVER H. şi BUCY P. C. — *Arch. Neurol. Psychiat. (Chicago)*, 1939, *42* :979.
26. KOIKEGAMI H., KIMOTO A. şi KIDO C. — *Folia psychiat. neurol. Jap.*, 1953, *7* : 87.
27. KOIKEGAMI H. şi YOSHIDA K. — *Folia psychiat. neurol. Jap.*, 1953, *7* : 109.
28. LINDSLEY D. R. — Capitolul al 14-lea din *Handbook of experimental psychology*, S. S. Stevens, ed. New York, John Wiley and Sons, 1951, XI.
29. MACLEAN P. D. — *Psychosom. Med.*, 1949, *11* : 338.
30. MACLEAN P. D. — *Electroenceph. clin. Neurophysiol.*, 1952, *4* : 407.
31. MACLEAN P. D. — *Psychosom. Med.*, 1955, *17* : 355.
32. MACLEAN P. D. — *J. Nerv. ment. Dis.*, 1958, *127* : 1.
33. MACLEAN P. D. şi DELGADO J. M. R. — *Electroenceph. clin. Neurophysiol.*, 1953, *5* : 91.
34. MAIRE F. W. şi PATTON H. D. — *Amer. J. Physiol.*, 1956, *184* : 345.
35. MASSERMAN J. H. — *Psychosom. Med.*, 1941, *3* : 3.
36. MILLER N. E., BAILEY C. J. şi STEVENSON J. A. F. — *Science*, 1950, *112* : 256.
37. NAKAO H. — *Amer. J. Physiol.*, 1958, *194* : 411.
38. OLDS J. — *J. comp. physiol., Psychol.*, 1956, *49* : 281.
39. OLDS J. — *J. comp. physiol. Psychol.*, 1958, *51* : 675.
40. OLDS J. — *Science*, 1958, *127* : 315.
41. OLDS J. şi MILNER P. — *J. comp. physiol., Psychol.*, 1954, *47* : 419.
42. PAPEZ J. W. — *Arch. Neurol. Psychiat. (Chicago)*, 1937, *38* : 725.
43. PRIBRAM K. H. şi KRUGER L. — *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1954, *58* : 109.
44. ROBERTS W. W. — *J. comp. physiol. Psychol.*, 1958, *51* : 391, *idem*, 400.
45. ROSVOLD H. E., MIRSKY A. F. şi PRIBRAM K. H. — *J. comp. physiol. Psychol.*, 1954, *47* : 173.
46. RUCH T. C., MAIRE F. W. şi PATTON H. D. — *Abstr. Comm. Congr. int. Physiol.*, 1956, *20* : 788.
47. SCHREINER L. şi KLING A. — *J. Neurophysiol.*, 1953, *16* : 643.
48. SCHREINER L. şi KLING A. — *Arch. Neurol. Psychiat. (Chicago)*, 1954, *72* : 180.
49. SCHREINER L. şi KLING A. — *Amer. J. Physiol.*, 1956, *184* : 486.
50. SMITH O. A. Jr. — în : *Electrical stimulation of the brain*, Austin, Texas, University of Texas Press.
51. SMITH W. K. — *J. Neurophysiol.*, 1945, *8* : 241.
52. TERZIAN H. şi ORE G. D. — *Neurology*, 1955, *5* : 373.
53. THOMSON A. F. şi WALTER E. A. — *Folia psychiat. neurol. et neurochir. neerl.*, 1950, Brower Memorial Volume, 444.
54. VONDERHE A. R. — *New Scholasticism*, 1944, *18* : 76.
55. WHEATLEY M. D. — *Arch. Neurol. Psychiat. (Chicago)*, 1944, *52* : 296.
56. WOOD C. D., SCHOTTELIUS B., FROST L. L. şi BALDWIN M. — *Neurology*, 1958, *8* : 477.

Partea a VI-a

Proprietăţile şi constituienţii sîngelui

Capitolul al 23-lea

Proprietăţile generale ale sîngelui. Elementele figurate

Helen Payling Wright

Proprietăţile generale ale sîngelui

Funcţiile sîngelui
Celulele, plasma şi serul
Volumele relative ale celulelor şi plasmei
Volumul total al sîngelui
1) Metode de colorare
Metode de marcare cu izotopi radioactivi
2) Metode cu eritrocite marcate
Compararea metodelor plasmatice şi celulare
3) Metoda impedanţei electrice
Formarea elementelor celulare ale sîngelui
Hematopoeza embrionară
Hematopoeza la copil
Hematopoeza la adult
Citologia măduvei osoase

Eritrocitele

Dezvoltarea eritrocitului
Eritrocitul matur: număr, dimensiuni şi morfologie
Durata vieţii eritrocitului
Factorii care influenţează eritropoeza
Ciclul fierului şi depozitarea feritinei
Vitamina B_{12} şi acidul folic
Oligoelementele
Cuprul
Cobaltul
Alte oligoelemente
Alţi factori hematopoetici
Îmbătrînirea şi distrugerea normală a eritrocitelor
Testul fragilităţii osmotice
Mecanismele anormale de distrugere a eritrocitelor
Aglutinarea serologică şi hemoliza
Modificarea chimică a hemoglobinei
Conservarea eritrocitelor
Transfuzia de măduvă osoasă

Leucocitele

Dezvoltarea şi morfologia leucocitelor
Seria mielocitară (granulocitară)
Seria monocitară
Seria limfocitară
Numărul de leucocite
Factorii care influenţează leucopoeza
Durata vieţii şi distrugerea leucocitelor
Funcţia leucocitelor

Trombocitele

Dezvoltarea şi morfologia trombocitelor
Numărul de trombocite
Factori care influenţează formarea trombocitelor
Durata vieţii trombocitelor
Funcţiile trombocitelor

Proprietăţile generale ale sîngelui

Funcţiile sîngelui. La animalele inferioare, celulele corpului sînt expuse direct vicisitudinilor mediului extern imediat. Una din multiplele şi marile contribuţii aduse de Claude Bernard în fiziologie a fost constatarea făcută de el că evoluţia formelor superioare a devenit posibilă numai prin stabilirea unor condiţii interne stabile, autoreglabile, în interiorul lichidelor corpului (le „milieu interne"). Deşi substanţe chimice şi elemente celulare intră în şi părăsesc continuu curentul sanguin, compoziţia sa generală rămîne în mare măsură uniformă la animalele superioare. Această constanţă este rezultatul a numeroase procese de reglare, alături de rapiditatea circulaţiei, datorită căreia orice perturbări de compoziţie provocate de procesele metabolice tisulare sînt minimalizate în cantitatea mare de sînge circulant din organele individuale în timpul activităţii lor.

În virtutea circulaţiei sale prin fiecare organ, sîngele participă la fiecare activitate funcţională importantă a corpului. Principalele funcţii ale sîngelui sînt, în sens larg, funcţia de nutriţie şi funcţia excretoare. Sîngele transportă oxigenul de la plămîni la ţesuturi şi bioxidul de carbon de la ţesuturi la plămîni ; metoda de transportare a acestor gaze este discutată în capitolul al 36-lea. Sîngele asigură de asemenea vehicularea substanţelor nutritive provenite din tubul digestiv, necesare aprovizionării ţesuturilor organismului. Astfel de substanţe pot fi utilizate imediat de către celulele active sau pot fi înmagazinate în depozite, de unde pot fi mobilizate din nou şi transportate în sînge, cînd se iveşte nevoia. Îndepărtarea produselor de catabolism din ţesuturi este de asemenea realizată prin trecerea sîngelui prin ţesuturi şi aceste produse sînt transportate la principalele organe excretoare, plămînii şi rinichii, pentru a fi eliminate. Excreţia selectivă a substanţelor solubile şi puterea-tampon a sîngelui, care contribuie la păstrarea unei reacţii aproape neutre a ţesuturilor, sînt discutate în capitolele al 24-lea şi al 39-lea. Menţinerea unui echilibru normal al apei şi a unei distribuţii normale a lichidelor în corp depinde de mobilitatea apei conţinute în sînge. În afară de aceasta, pentru reglarea mişcărilor lichidului între capilare şi spaţiile tisulare şi pentru procesul de filtrare din glomerulii renali prezintă o mare importanţă fiziologică presiunea coloidosmotică a proteinelor plasmatice.

Procesele metabolice care se desfăşoară în timpul activităţii celulare produc în permanenţă căldură, dar ţesuturile mamiferelor pot funcţiona cu eficienţă maximă numai în cadrul unor limite restrînse de temperatură. Sîngele are un rol important în menţinerea temperaturii organelor în aceste limite, deoarece, trecînd prin capilare, el tinde să uniformizeze chiar şi cele mai mici variaţii ale temperaturii locale. Pe lîngă aceasta, ca urmare a circulaţiei sîngelui în vasele pielii şi plămînilor, corpul pierde căldură prin radiaţie şi evaporare. În sfîrşit, pe lîngă substanţele nutritive absorbite din tractul digestiv, sîngele mai transportă spre ţesuturi hormonii produşi de

glandele endocrine, care reglează numeroase funcţii. Într-adevăr, integrarea eficientă a metabolismului, efectuat de diferite glande endocrine, depinde în totalitate de funcţia vehiculantă a sîngelui.

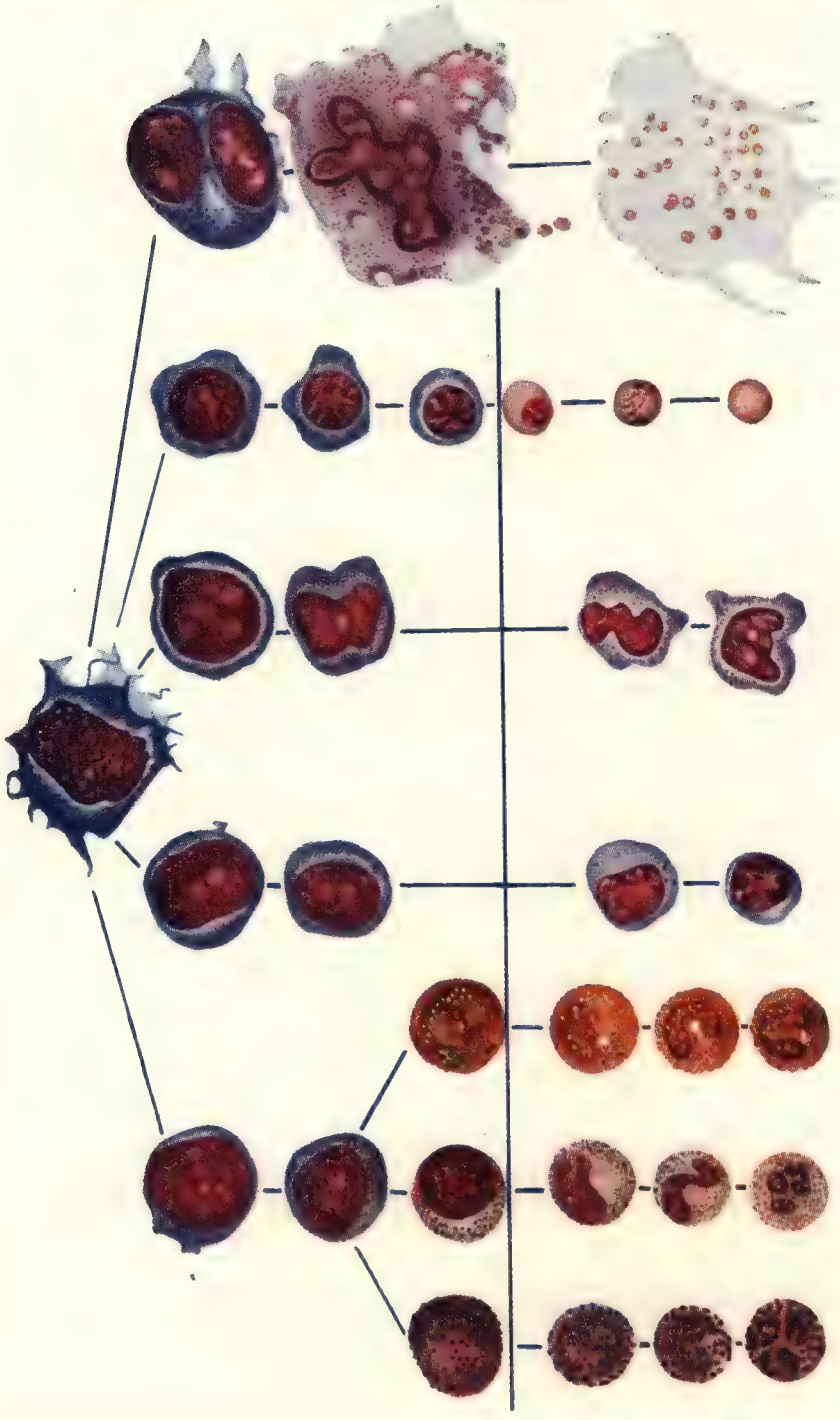
Celulele, plasma şi serul

În starea sa fluidă, care poate fi menţinută în afara corpului numai prin procedee anticoagulante artificiale, sîngele se poate separa în elementele figurate, vizibile microscopic, şi în lichidul plasmatic, în care sînt suspendate aceste elemente. Elementele figurate sint globulele roşii sau eritrocitele, globulele albe sau leucocitele şi plachetele sau trombocitele (fig. 308). Leucocitele sînt celule adevărate cu nuclei, metabolism activ şi putere de locomoţie ; eritrocitele mamiferelor şi trombocitele sînt celule fără nuclei. Plasma este un lichid apos complex, care conţine coloizi, electroliţi şi alte substanţe. Procesul de coagulare (capitolul al 25-lea), care este atît de caracteristic sîngelui circulant, reprezintă în esenţă un fenomen plasmatic, deşi este în general modificat prin prezenţa trombocitelor şi a altor elemente figurate. O fracţiune a proteinelor plasmatice, fibrinogenul, este precursorul solubil al fibrinei de consistenţă gelatinoasă din cheagul sanguin. Eritrocitele şi trombocitele sînt prinse în reţeaua filamentoasă de fibrină şi sînt supuse dezintegrării. După formare, cheagul se retractă, separîndu-se de peretele vasului care îl conţine şi reducîndu-şi volumul ; el elimină în acelaşi timp un lichid de culoarea paiului, numit ser. Pe nemîncate, serul sau plasma unui individ este limpede şi transparent, pe cînd serul sau plasma obţinută în timpul digestiei grăsimilor este opalescent. Această stare „lăptoasă" sau lipemică a fracţiunii fluide a sîngelui se datoreşte prezenţei picăturilor de grăsime submicroscopice (kilomicroni sau hemoconii). Aceste picături sînt cel mai bine vizibile la ultramicroscop, unde sînt puse în evidenţă prin mişcarea lor browniană. Pigmenţii care conferă plasmei şi serului nuanţa lor normală galbenă sau verzuie sînt mai ales porfirinele, care rezultă din degradarea hemoglobinei şi din sinteza pigmenţilor biliari.

Plasma se obţine amestecînd sînge proaspăt cu un anticoagulant şi apoi centrifugînd sau lăsînd amestecul să stea pînă ce se depun celulele. Anticoagulantul pe care îl conţine plasma este deseori indicat în denumirea acesteia, de exemplu plasmă citratată, plasmă oxalatată, plasmă heparinată etc.

O altă metodă de a menţine sîngele în stare fluidă este defibrinarea. Dacă sîngele proaspăt este amestecat cu o baghetă de sticlă sau agitat cu mărgele de sticlă, fibrina, pe măsură ce se formează, aderă de suprafaţa străină, în timp ce masa sanguină rămîne liberă de cheag, iar eritrocitele îşi păstrează integritatea. Defibrinarea anaerobă poate fi realizată prin colectarea sîngelui pe mercur într-un vas special ; sîngele deplasează totul, cu excepţia ultimilor milimetri de mercur, proba fiind defibrinată prin răsturnarea repetată a tubului.

Volumele relative ale celulelor şi plasmei. Centrifugarea reprezintă o metodă rapidă de separare a globulelor de plasmă. Deşi s-au aplicat tehnici cantitative încă din 1890 [29], metode mai moderne au fost descrise de către Wintrobe [73]. *Hematocritul* este un tub de centrifugă mic, gradat, în care volumele relative ale elementelor figurate şi plasmei sînt determinate rapid. Este necesar să se prevină coagularea sîngelui, dar majoritatea anticoagu-



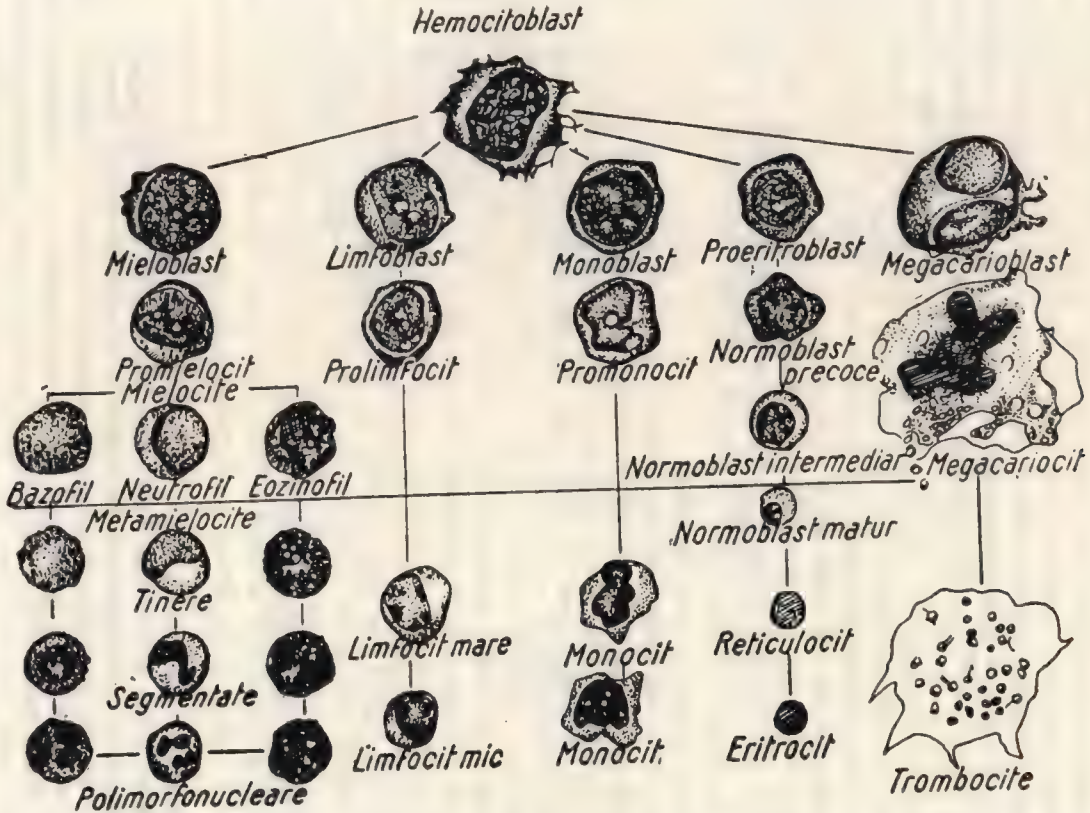


Fig. 308. — Diagramă reprezentînd dezvoltarea celulelor sanguine din celulele măduvei osoase. Toate celulele (cu excepţia normoblaştilor maturi) care se văd sub linia orizontală se găsesc în sîngele periferic normal. (După Whitby şi Britton, *Disorders of the blood*, ed. a 8-a, Londra, J. & A. Churchill, 1957).

lantelor, cu excepţia heparinei, provoacă retracţia celulelor şi de aceea trebuie să se aplice la citire un factor de corecţie. Pentru oxalatul de sodiu în concentraţie de 1 mg/1 ml de sînge, factorul de corecţie este 1,09. Nu este necesar nici o corecţie, dacă anticoagulantul este un amestec în proporţie de 3:2 de oxalaţi de amoniu şi potasiu în concentraţie de 2 mg/1 ml sînge. Este necesar o agitare uşoară în timp ce sărurile se dizolvă. Hematocritul Wintrobe este un tub de sticlă, avînd fundul plat şi diametrul de 3 mm ; tubul este gradat în mm, începînd de la bază în sus, pînă la 100 mm. El se umple pînă la diviziunea 100, ţinînd seama şi de menisc. Tubul se centrifughează timp de 30 de minute la 1 500 *g*, ceea ce corespunde la 3 000 turaţii pe minut, dacă raza centrifugii este de 15 cm. În trecut, cifrele considerate ca „normale" au variat, cauza deosebirilor fiind constituită de variaţiile în ceea ce priveşte aglomerarea celulelor, variaţii datorite duratelor şi intensităţilor diferite de centrifugare, dimensiunilor diferite ale tuburilor şi razelor de rotaţie diferite. În condiţii date se poate obţine un volum constant [50], dar acesta nu poate reprezenta volumul real al globulelor, deoarece o cantitate necunoscută de plasmă se poate strecura între celule. În sîngele venos normal, supus centrifugării standard descrise mai sus, eritrocitele ocupă aproximativ 47% din volumul total al sîngelui. Determinări mai precise cu ajutorul hematocritului au fost obţinute de Leeson şi Reave [39], folosind un indicator radioactiv. Înainte de centrifugarea sîngelui venos ei au adăugat la acesta o cantitate mică de proteină plasmatică marcată cu iod radioactiv (I^{131}). Radioactivitatea reziduală a celulelor „aglomerate" a fost considerată ca un indicator al cantităţii de lichid strecurate între ele. Din aceste observaţii rezultă că aproximativ 5% din volumul celulelor aglomerate, separat de sîngele normal, reprezintă plasma dintre celule ; aceasta implică necesitatea aplicării unui corectiv la evaluarea volumului sanguin total (vezi mai jos). Valorile hematocritului pentru sîngele recoltat din diverse vase prezintă deosebiri considerabile, şi anume pentru sîngele arterial se constată valori mai scăzute decît pentru cel venos, iar pentru sîngele provenind din vase mici, valori mai reduse decît pentru sîngele provenind din vase mari. S-au pus de asemenea în evidenţă deosebiri în funcţie de organe, sîngele splenic avînd cea mai ridicată valoare a hematocritului, în timp ce valorile sîngelui din rinichi şi inimă sînt reduse [15]. În sfîrşit trebuie să menţionăm că, în condiţii anormale (leucocitoză, leucemie), este important să facem o deosebire între volumul eritrocitelor şi volumul total al tuturor celulelor. După separarea efectuată prin centrifugare, globulele albe şi trombocitele, fiind mai puţin dense decît eritrocitele, apar ca un strat separat deasupra eritrocitelor, ceea ce necesită aplicarea unui factor de corecţie la citirea hematocritului.

Volumul total al sîngelui. Măsurarea precisă a volumului sîngelui circulant a devenit importantă în urma stabilirii legăturii strînse dintre modificările volumului sanguin şi instalarea şocului chirurgical [22]. Metodele directe ale lui Welcker [67] şi Bischoff [2], prin care se efectua o sîngerare, sîngele total fiind apoi evaluat colorimetric, prezintă astăzi numai un interes istoric. Tot astfel metoda prin care un volum mic, cunoscut, de oxid de carbon, amestecat cu oxigen era inspirat pînă ce absorbea întreaga cantitate de CO, iar după aceea se evalua raportul HbCO:Hb dintr-o probă, se utilizează rar, întrucît a devenit clar că măduva osoasă reţine cantităţi necunoscute din gazul test. Astăzi se folosesc trei metode principale pentru determinarea volumului sanguin : 1) metode bazate pe măsurarea plasmei mar-

cate ; 2) metode în care un număr cunoscut de eritrocite marcate se injectează în circulaţie, proporţia lor fiind cercetată ulterior într-o probă de sînge ; 3) metodele impedanţei electrice.

1. *Metode de colorare.* Această tehnică comportă injectarea unei cantităţi cunoscute dintr-un colorant inofensiv, care este lăsat să se amestece complet în circulaţie. Se efectuează apoi determinarea colorimetrică a concentraţiei sale plasmatice şi, pe baza rezultatului obţinut, se poate calcula volumul plasmei. Valoarea hematocritului din proba de sînge ne dă fracţiunea volumului plasmatic, iar din aceste date se poate deduce volumul total al sîngelui. Pentru acest tip de determinare s-au utilizat diferiţi coloranţi, dar preparatul T-1824, numit şi albastru Evans [1], este cel mai curent folosit, deoarece acesta se uneşte cu albumina din plasmă şi este reţinut în fluxul sanguin.

Metode de marcare cu izotopi radioactivi. Recent a fost introdusă o tehnică întrucîtva similară, în care proteinele plasmatice marcate cu iod radioactiv înlocuiesc colorantul [14, 59]. Se injectează intravenos o cantitate cunoscută de proteină marcată şi, după intervalul de timp necesar pentru amestecare, se determină radioactivitatea unei probe de sînge. Pe baza acestei valori se poate stabili gradul de diluţie a proteinei injectate şi, după determinarea hematocritului probei, se poate calcula volumul total al sîngelui.

2. *Metode cu eritrocite marcate.* Şi în acest caz se foloseşte principiul diluţiei, injectîndu-se intravenos o cantitate cunoscută de material marcat. Eritrocitele pot fi marcate cu Fe^{55}, Fe^{59}, P^{32}, Cr^{51}, K^{42} şi diferiţi alţi izotopi radioactivi [16, 31, 55, 61]. Eritrocitele marcate, a căror radioactivitate a fost determinată, se injectează în curentul sanguin şi, după intervalul de timp necesar pentru amestecare, se recoltează o probă de sînge. Pe baza activităţii acestei probe se poate stabili gradul de diluţie a materialului injectat, deducîndu-se astfel volumul total de sînge prezent în corp. O tehnică similară (tehnica Ashby), în care eritrocitele unui sînge de grup diferit, dar compatibil, se introduc în locul elementelor marcate, a fost de asemenea utilizată cu mult succes. Proporţia de celule „străine" poate fi determinată, după amestecarea lor în circulaţie, în proba de sînge recoltată, prin aglutinarea lor cu seruri adecvate [1], iar începînd de la acest punct, calculul se face la fel ca în alte tehnici.

Cînd se utilizează aceste metode, volumul de sînge al adulţilor normali sănătoşi, de diferite staturi, poate fi exprimat prin ecuaţia [22]:

$$\text{Volumul sanguin} = 5{,}720 + 60\ (H - 174)\ \text{ml},$$

în care H este statura persoanei în cm. Această formulă a fost dedusă din ecuaţii regresive, care reprezintă relaţia dintre statură şi volumele de sînge determinate experimental la un grup de oameni de statură medie, cu bun antrenament fizic. Formula ne indică o medie de 5—6 litri pentru bărbaţii normali şi cu aproximativ 1 litru mai puţin pentru femeile de statură corespunzătoare. Din acest volum, aproximativ 1/5 se găseşte în capilare, iar restul în vasele mari şi în inimă.

Compararea metodelor plasmatice şi celulare. Cînd comparăm datele obţinute prin procedeele de colorare cu cele obţinute cu ajutorul metodei de marcare a celulelor, apare o oarecare discrepanţă, cele dintîi dînd valori cu aproximativ 5% mai ridicate decît cele obţinute prin ultima metodă. Această discrepanţă se datoreşte probabil fenomenului de separare din

capilare ; cînd acest fenomen are loc, multe din vase conţin exclusiv plasmă. Dacă se efectuează corecţia valorilor hematocritului, atît pentru această eroare, cît şi pentru plasma strecurată între celule, metodele pot fi considerate ca foarte satisfăcătoare. (Pentru date mai ample vezi Torgny Sjöstrand [60]).

3. *Metoda impedanţei electrice.* O altă tehnică comportă determinarea volumului de sînge pe baza modificărilor de conductibilitate a sîngelui, provocate prin injectarea unei soluţii hipertonice sau hipotonice [44]. Se injectează intravenos o substanţă, de exemplu zaharoza, care provoacă o modificare a conductibilităţii sîngelui. După intervalul de timp necesar amestecării, gradul de modificare a conductibilităţii reprezintă o măsură a gradului de diluţie a substanţei injectate. Pe baza acestei valori se calculează volumul total al sîngelui circulant. Această metodă prezintă avantajul de a măsura modificările sîngelui total, astfel încît erorile care depind de valorile hematocritului sînt eliminate. Totuşi, ea nu a fost încă aplicată în fiziologia umană, datele disponibile referindu-se exclusiv la experienţe pe animale.

Formarea elementelor celulare ale sîngelui

Hematopoeza embrionară. La om, primele celule sanguine care apar sînt situate în numeroase insule celulare [3] din mezenchimul sacului embrionar, cînd embrionul are aproximativ 2,25 mm lungime [38]. Aceste celule se împart în două grupe : cele din părţile periferice ale insulelor formează *endoteliul* embrionar, adică celulele care căptuşesc primele vase sanguine ; cele din centrul insulelor devin celule sanguine primitive, cu citoplasmă bazofilă şi nuclei reticulaţi mari. Aceste celule mari, slab diferenţiate şi nefixate, sînt cunoscute sub numele de *hemocitoblaşti.* Ele sînt omnipotente şi, în funcţie de necesităţile organismului, pot da naştere la celule din seria roşie sau din cea albă. Celule omnipotente similare se găsesc în ţesutul hematopoetic („formator de sînge") în tot timpul vieţii.

O dată cu diferenţierea organelor, cu creşterea fătului şi cu regresiunea simultană a sacului embrionar, activitatea hematopoetică este transferată ficatului embrionului. Cînd sarcina este în vîrstă de aproximativ 2 luni şi fătul are o lungime de 5—7 mm, grupe de celule sanguine primitive, provenite probabil din mezenchimul ficatului în curs de dezvoltare, apar în grupări sau cuiburi mici. În această fază devine evidentă o oarecare diferenţiere a celulelor sanguine şi se pot identifica elemente primitive, atît ale seriei roşii, cît şi ale seriei albe. În acelaşi timp, sedii similare de activitate hematopoetică există şi în splină, în timus şi în ganglionii limfatici. Aceste sedii secundare sînt tranzitorii şi de mică importanţă. Caracteristica lor cea mai interesantă este aceea că, dacă în timpul vieţii adulte hematopoeza este suprasolicitată dintr-un motiv oarecare, aceste sedii secundare pot deveni din nou capabile să producă sînge, dovedind astfel că şi-au păstrat proprietăţile embrionare.

Perioada finală a hematopoezei embrionare începe aproximativ în a 5-a lună de sarcină, cînd celulele sanguine se produc aproape exclusiv în măduva osoasă roşie. În momentul naşterii, sîngele fătului, care conţine atît globule roşii, cît şi globule albe de tip adult normal, provine în totalitate din acest organ.

Hematopoeza la copil. În perioada neonatală, cantitatea de țesut hematopoetic activ este de aproximativ 70—80 g, iar această măduvă osoasă bogată în celule este extrem de activă, făcînd față nevoilor copilului în creștere. La naștere, măduva activă este prezentă în toate oasele corpului, însă, pe măsură ce creșterea continuă, spațiul rezervat măduvei în oase depășește nevoile măduvei hematopoetice, iar oasele mici și diafizele oaselor lungi se umplu treptat cu măduvă grasă galbenă. La adolescență se ajunge la distribuția de tip adult a măduvei hematopoetice.

Hematopoeza la adult. La adultul normal, eritrocitele și granulocitele apar în măduva roșie a oaselor toracice (coaste, vertebre, stern, clavicule, omoplați), la baza craniului și la nivelul extremităților superioare ale femurului și humerusului. Cantitatea totală de măduvă este considerabilă și constituie aproximativ 5% din greutatea corpului sau 2 500 g — o greutate comparabilă cu aceea a ficatului — deși în mod normal numai aproximativ o jumătate este activ hematopoetică. Reducerea volumului relativ față de acela al copilului face posibilă o rezervă de spațiu, astfel încît, dacă nevoile fiziologice sau patologice solicită elemente hematopoetice, ele sînt capabile să crească rapid, pe seama măduvei grase, pînă cînd producerea de celule sanguine devine de 7—8 ori mai mare. După cum am menționat mai înainte, în cazuri extreme, cînd sistemul hematopoetic este supus unor eforturi neobișnuite, poate apărea hematopoeză extramedulară în organele în care s-a format sîngele în timpul vieții fetale.

Pentru un organ atît de activ ca măduva osoasă, nevoile metabolice sînt mari. Zonele hematopoetice active sînt prevăzute cu sinusoide, care permit substanțelor importante pentru formarea și eliberarea diverselor celule să fie prompt disponibile pentru a menține în circulație cantitatea necesară de celule mature normale. După cum este de așteptat, consumul de oxigen al măduvei osoase active este ridicat.

Citologia măduvei osoase. După cum s-a menționat în discuția despre hematopoeza embrionară, celula primară sau părintele tuturor tipurilor de celule sanguine este *hemocitoblastul*, o celulă capabilă să se dezvolte în precursorii tuturor elementelor sîngelui circulant, în concordanță cu nevoile corpului. Prin diviziunea mitotică în interiorul măduvei osoase, hemocitoblastul dă naștere la cinci celule specifice primitive sau „blaști", fiecare din ele cuprinzînd în denumire un prefix corespunzător celulelor sanguine pe care le generează. Aceste cinci celule sînt: *proeritroblastul*, din care se dezvoltă globulele roșii, *mieloblastul* pentru seria granulocitară, *monoblastul* pentru celulele mononucleare mari, *limfoblastul* pentru seria limfocitară și *megacarioblastul* din care provin trombocitele. Fiecare din aceste celule primitive se divide în continuare, înainte ca „descendenții" lor să fie lansați în curentul sanguin ca celule sanguine circulante. În interiorul măduvei, celulele de același tip tind să constituie o masă compactă, astfel încît să formeze insule compuse predominant din celule din seria eritrocitară și altele compuse predominant din celule din seria mielocitară. Probabil că hemocitoblastul care se divide dă naștere unui singur tip de celulă-fiică, de exemplu la doi eritroblaști sau la doi megacarioblaști, mai curînd decît la un descendent mixt, în acest fel explicîndu-se gruparea celulelor măduvei în timpul dezvoltării.

În scopul cercetării se poate obține măduvă osoasă de la adult din mai multe locuri, sediul cel mai obișnuit fiind sternul. Puncția măduvei sternale se efectuează sub anestezie locală, pielea, țesuturile subiacente și pe-

riostul fiind bine infiltrate înainte de introducerea unui ac special, prin lama externă a sternului, în spaţiul medular. Celulele măduvei sînt extrase apoi prin aspiraţie blîndă, într-o seringă adaptată la ac, făcîndu-se frotiuri

Tabelul 10

Procentajul diferitelor tipuri de celule din frotiuri de măduvă sternală normală *

	Neutrofile	*Eozinofile*	*Bazofile*	
Polimorfonucleare	10—40	0—4	0—1	*Seria mielocitară*
Metamielocite	10—25	0—2,5	—	
Mielocite	2—8	0—1	—	
Promielocite		0,5—5,0		
Mieloblaşti		0—2,5		
Limfocite		5—20		*Seria limfocitară*
Monocite		0—5		
Normoblaşti maturi		7—19		*Seria eritrocitară*
Normoblaşti tineri		4—15		
Proeritroblaşti		0—4		
Hemocitoblaşti		0—1		*Nediferenţiate*

* Adaptare după Whitby and Britton, *Disorders of the blood*, ed. a 8-a, J. şi A. Churchill, Ltd., Londra, 1957.

întocmai ca şi pentru sînge. Cu acelaşi fel de anestezie, cu ajutorul unui trocar se poate preleva un fragment de ţesut medular pentru secţiuni histologice. Asemenea biopsii pot fi făcute şi în regiunea crestelor iliace, a marelui trocanter sau, la copii, la nivelul extremităţii proximale a tibiei. Materialul astfel obţinut este fixat, colorat şi utilizat pentru numărătoarea celulelor. Cifra totală medie este de 20 000 la 100 000 celule/mm^3, numărul celulelor din seria mieloidă fiind aproximativ de 5 ori mai mare decît numărul celulelor din seria roşie. Procentajele diverselor tipuri de celule din frotiurile de măduvă sternală sînt redate în tabelul 10 ; din aceste cifre rezultă că există variaţii mari de la un individ la altul şi că, chiar la aceeaşi persoană, se constată diferenţe importante în timp şi în funcţie de regiunea anatomică din care se face prelevarea.

Din fig. 308 şi tabelul 10 ne putem forma o imagine generală asupra măduvei osoase, deşi termenii utilizaţi în ambele cazuri mai trebuie lămuriţi. Dezvoltarea ulterioară a diferitelor serii de celule sanguine din celulele lor specifice („blaşti") trebuie considerată în concordanţă cu tipul respectiv.

Eritrocitele

Dezvoltarea eritrocitului. *Proeritroblaştii,* care provin prin mitoză din hemocitoblaştii măduvei osoase, sînt celule bazofile mari (14—19 μ), cu nuclei fin reticulaţi. Aceste celule sînt lipsite de hemoglobină şi se divid în

continuare pentru a forma *eritroblaştii primari.* Deşi cele mai tinere din aceste celule au o citoplasmă care se colorează bazofil, ele conţin hemoglobină. Prin diviziune în continuare, ia naştere o a doua formă, intermediară, a eritroblastului primar. Această nouă formă este mai mică şi mai puţin bazofilă decît celula-mamă şi are un nucleu mai picnotic, în formă de roată. Din aceste celule iau naştere, fără altă diviziune, normoblaştii sau globulele roşii nucleate, care conţin hemoglobină şi au citoplasma acidofilă. Nucleul dens al normoblastului este deseori excentric şi, în cele din urmă, este supus cariolizei (fragmentare şi digestie), fie în interiorul celulei, fie după eliminarea totală din celulă.

Citoplasma rămasă după eliminarea nucleului este *eritrocitul* normal, care, în această fază, trece pe calea sinusoidelor sanguine din măduvă în circulaţia generală. Eritrocitul tînăr prezintă frecvent o formaţiune reticulată în citoplasma sa; această formaţiune poate fi pusă în evidenţă prin coloraţia vitală a sîngelui periferic cu albastru briliant-cresil. Asemenea *reticulocite,* care constituie pînă la 1,5% din eritrocitele circulante, sînt deseori puţin mai mari decît eritrocitele mature. Eritrocitele normale conţin eventual un alt tip de granule, care poate fi pus în evidenţă prin reacţia cu albastru de Prusia sau cu α, α_1-dipiridil. Acestea sînt *siderocitele,* despre care se crede că conţin fier „uşor disociabil" şi care se găsesc cel mai frecvent în celulele în curs de îmbătrînire şi în sîngele copiilor prematuri, după naştere, cînd celulele fetale sînt eliminate. Întregul proces al aşa-numitei „maturaţii" a celulelor roşii trebuie considerat ca un proces de degenerescenţă, modificările nucleului şi citoplasmei corespunzînd strict cu cele observate în celulele care mor lent, în alte organe.

Deşi globulul roşu, după ce a trecut de faza reticulocitară, reprezintă ceva mai mult decît un recipient ce conţine hemoglobină, el are un consum de oxigen mic, dar evident. Chiar şi sîngele conservat prin frig transformă treptat oxihemoglobina în forma sa redusă, modificarea fiind mai rapidă în sîngele recoltat proaspăt [9]. Acest proces metabolic este în legătură cu menţinerea echilibrului electrolitic în interiorul celulei, potasiul fiind reţinut, iar sodiul eliminat. Aceste schimburi ionice pot fi efectuate numai dacă membrana globulului este o porţiune dinamică a celulei şi dacă este reglată prin activitatea sa metabolică. Nu par să existe multe îndoieli în privinţa faptului că comportarea membranei eritrocitului este în funcţie de integritatea sistemului său enzimatic intern. Energia necesară proceselor de schimb selectiv de ioni provine din glicoliză, adică din transformarea glucozei în acid lactic, care este efectuată de enzimele prezente în globul. De asemenea sînt prezente diferite alte enzime, dintre care unele cu funcţii încă necunoscute.

Un alt aspect al metabolismului eritrocitar reclamă o menţiune specială. În timpul vieţii sale în circulaţie, eritrocitul distruge activ lipidele (vezi mai jos), care sînt încorporate în stromă. Eritrocitele sînt însă incapabile de a sintetiza sau utiliza proteinele.

Eritrocitul matur; număr, dimensiuni şi morfologie. În sîngele periferic al adultului normal, numărul mediu de eritrocite este de 5 000 000/mm^3 (4,2—6,4 milioane); la nou-născut, cifrele sînt considerabil mai ridicate, media fiind de 6,5 milioane/mm^3. Eritrocitul este un disc biconcav, cu un diametru mediu de 7,2 μ (4,75—9,50 μ) pe lame uscate. O idee generală privind suprafaţa totală a globulelor roşii circulante poate fi obţinută pe baza

calculului următor: dacă toate globulele roşii ar fi aşezate unul lîngă altul, ca monezile, ele s-ar întinde pe o distanţă de aproximativ 130 000 mile, adică de cca. 5 ori circumferinţa pămîntului la ecuator.

Membrana eritrocitului nu este elastică, deşi celula se deformează uşor pentru a putea trece prin capilarele înguste. Curba Price-Jones oferă o analiză statistică a variaţiei diametrului globulelor roşii şi s-a dovedit utilă în diagnosticul clinic al diferitelor anemii. Aceasta este totuşi o tehnică laborioasă şi de durată şi a fost depăşită de metodele halometrice (difracţie), în care sînt utilizate ca gradienţi de difracţie lame subţiri, pe care sîngele se aplică în strat uniform. Dacă se examinează o sursă de lumină printr-o asemenea lamă, se observă un spectru circular sau un „halo". Întrucît unghiul de difracţie este determinat de distanţa dintre marginile difractate, mărimea haloului variază invers proporţional cu diametrul globulelor printre care trece lumina. Diametrul mediu al celulei, măsurat prin aceste tehnici, este cunoscut ca diametrul corpuscular mediu (DCM).

În practica clinică se utilizează frecvent volumul corpuscular mediu (VCM) în locul măsurării diametrului, pentru stabilirea anomaliilor dimensiunilor celulare. VCM reprezintă volumul mediu al globulelor roşii exprimat în microni cubi (μ^3) şi provine din valoarea hematocritului probei de sînge şi din numărul de globule roşii, conform formulei simple de mai jos:

$$VCM = \frac{\text{Volumul celulelor la 1 000 ml sînge}}{\text{Numărul globulelor roşii (milioane/mm}^3\text{)}}$$

VCM al sîngelui normal este de 86 μ^3, limitele fiind între 78 şi 94 μ^3.

Grosimea eritrocitelor variază de la aproximativ 1 μ în centrul biconcavităţii pînă la 2,4 μ în apropierea extremităţii. Aceste măsurători pot fi făcute prin micrometrie pe celule sanguine proaspete care, după ieşirea din vase, s-au alăturat, formînd rulouri. Rulourile au aspectul unor fişicuri de monezi, globulele aderînd una de alta prin suprafeţele lor plate. Grosimea corpusculară medie (GCM) poate fi de asemenea uşor calculată pe baza DCM şi VCM. În unele boli de sînge, globulele roşii pot avea diametrul normal sau subnormal, iar forma lor poate fi mai curînd elipsoidală turtită (sferocite) decît de discuri biconcave; în alte boli, ele pot fi neobişnuit de subţiri (leptocite), apărînd pe lamele colorate ca inele cu o arie centrală mai densă.

Celelalte măsurători standard efectuate asupra probelor de sînge sînt strîns asociate cu determinarea conţinutului în hemoglobină al sîngelui, determinare care constituie una din cele mai obişnuite tehnici de laborator. Aceasta se efectuează de obicei colorimetric, deşi depinde în esenţă de capacitatea sîngelui de a se combina cu oxigenul, 1,36 ml de oxigen fiind fixaţi de 1 g de hemoglobină. Întrucît au existat mari divergenţe cu privire la valorile normale, hematologii au încercat să părăsească sistemul bazat pe procentaje stabilite arbitrar ca normale, utilizînd în schimb înregistrările exprimate în grame de hemoglobină la 100 ml sînge. Conform datelor stabilite, valorile normale sînt situate în general între 15 şi 16 g/100 ml pentru bărbaţi; la femei, valorile sînt puţin mai mici.

După determinarea conţinutului în hemoglobină al unei probe de sînge se pot calcula şi hemoglobina corpusculară medie (HCM) şi concen-

traţia corpusculară medie a hemoglobinei (CCMH). Prima exprimă greutatea medie a hemoglobinei în globulele individuale şi se calculează pe baza formulei :

$$HCM = \frac{\text{Hemoglobină, g/1 000 ml sînge}}{\text{Globule roşii, milioane/mm}^3}$$

HCM este exprimată în $\gamma\,\gamma$ ($g \times 10^{-12}$), cifra normală pentru bărbat fiind de 29 $\gamma\,\gamma$ (limitele 27—32 $\gamma\,\gamma$).

CCMH se obţine direct din greutatea hemoglobinei într-o cantitate standard de sînge şi din volumul corpusculilor în care este conţinută. Calculul se face pe baza formulei următoare :

$$CCMH = \frac{\text{Hemoglobină, g/100 ml sînge} \times 100}{\text{Volumul, în ml al celulelor/100 ml sînge}}$$

Pentru persoanele normale, această valoare este de aproximativ 33% (limitele 32—38%) şi nu prezintă variaţii după sex.

Trebuie să menţionăm că sîngele copiilor la naştere are un conţinut ridicat de hemoglobină, de obicei 20 g/100 ml sînge. Această valoare ridicată reprezintă un răspuns compensator faţă de tensiunea scăzută a oxigenului în ţesuturile fetale în timpul vieţii intrauterine, iar tabloul sanguin din perioada neonatală poate fi comparat cu acela al unei persoane ce trăieşte la altitudini mari. În primele săptămîni de viaţă extrauterină, această policitemie scade treptat, valoarea coborînd la nivelul adultului sau chiar dedesubtul acesteia, datorită distrugerii celulelor roşii care conţin hemoglobină fetală. Această hemoglobină se caracterizează prin faptul că prezintă o curbă de disociaţie a oxigenului care diferă de aceea a adultului. Componentele hemului sînt aceleaşi în hemoglobina fetală, ca şi în cea a adultului ; deosebirea constă în proporţia de globulină a moleculelor (vezi mai jos) [57].

Morfologia celulară se examinează de obicei pe lame uscate, colorate cu unul din coloranţii Romanowsky (eozină-albastru de metilen-azur), coloraţia Wright. Prin aceste tehnici, eritrocitele umane apar ca nişte discuri colorate în roz-portocaliu, puţin mai dense la extremităţi decît în centru (fig. 308). Nu este sigur dacă interiorul celulei este străbătut de fibre de susţinere, deşi, după cum arată studiile la microscopul cu contrast de fază [13] şi la microscopul electronic [51], prezenţa lor este puţin probabilă. Membrana celulară, alcătuită din lipoproteine, prezintă la microscopul electronic [64] un aspect uniform, fin granulat, fără cute sau adînciturі.

Durata vieţii eritrocitului. Dacă volumul normal al sîngelui este considerat de 5 litri, iar numărul globulelor roşii de 5 000 000/mm^3, urmează că, în circulaţia activă, se află în orice moment un total de 25×10^{12} globule roşii. Viteza de circulaţie variază în diferitele regiuni ale sistemului vascular, parcurgerea întregului circuit necesitînd în medie 45 sec. S-a calculat că, după eliberarea sa în curentul sanguin, fiecare corpuscul străbate aproximativ 700 mile înainte de a se dezintegra. Din această evaluare rezultă clar că solicitarea eritrocitelor este considerabilă şi că este deci necesar înlocuirea lor continuă.

Prin utilizarea unor globule roşii care pot fi net identificate a fost posibilă determinarea duratei medii de viaţă a eritrocitului. În tehnica Ashby se injectează intravenos celule donatoare de grup diferit, dar com-

patibil, şi apoi se urmăreşte dispariţia lor progresivă, folosindu-se seruri care aglutinează aceste celule [42]. Astfel de celule „străine" transfuzate pot fi decelate în sîngele receptorului după 100—120 de zile de la injectare. Acest timp de supravieţuire a fost confirmat în prezent prin utilizarea eritrocitelor marcate cu fier radioactiv [48]. Din aceste constatări rezultă că aproximativ 1% din totalul eritrocitelor din circulaţie este înlocuit zilnic şi că toate eritrocitele organismului se reînnoiesc la fiecare 4 luni. Deşi viteza de înlocuire a celulelor este enormă în comparaţie cu aceea a altor ţesuturi, în situaţii speciale, de exemplu după hemoragii grave, chiar şi această viteză poate fi de mai multe ori depăşită.

Factorii care influenţează eritropoeza. Principalul stimul fiziologic al eritropoezei este scăderea conţinutului de oxigen al sîngelui arterial. O astfel de *hipoxemie* poate apărea în diferite stări fiziologice şi patologice, de exemplu la altitudini mari, unde presiunea parţială a oxigenului este scăzută, în cardiopatii, în care oxigenarea sîngelui din plămîni este tulburată, după hemoragii sau hemoliză. Indiferent de cauza hipoxemiei, dacă măduva osoasă funcţionează bine, eritropoeza se intensifică, astfel încît aportul adecvat de oxigen în ţesuturi se restabileşte.

Deşi hipoxemia constituie fără îndoială principalul stimul fiziologic al eritropoezei, s-a constatat recent că există şi o reglare humorală [11], şi a fost pus în evidenţă un factor plasmatic care intensifică activitatea măduvei osoase eritropoetice. Acest factor creşte în cazul unei hemoragii şi s-a demonstrat, prin experienţe pe animale, că plasma unui animal care a fost în prealabil sîngerat, provoacă o creştere a numărului de eritrocite din circulaţie, dacă este transfuzată unui al doilea animal normal [4].

Pentru a putea face faţă solicitărilor, măduva osoasă trebuie să dispună de materialul de construcţie necesar pentru eritropoeză. Acest material de bază poate să formeze o parte din fracţiunea hemului, care conţine fier, sau poate fi necesar pentru sinteza globinei sau a proteinei, fracţiune a moleculei de hemoglobină. Lipoproteinele sînt necesare pentru formarea învelişului celular sau a stromei.

Ciclul fierului şi depozitarea feritinei. Procesul hematopoezei este strîns legat de metabolismul fierului, deoarece fiecare moleculă de hemoglobină conţine 4 atomi din acest element. La persoanele normale, aproximativ 70% din fierul din organism circulă sub forma de hemoglobină, pe cînd restul este reţinut în depozite, spre a fi utilizat în hematopoeză cînd este necesar. Cînd globulele roşii sînt distruse, hemoglobina se scindează în globină, bilirubină şi feritină; aceasta din urmă este o proteină cu o componentă ferică, care este reţinută în cea mai mare parte pentru a fi resintetizată în hemoglobină. Cu ajutorul unui regim mixt adecvat, din intestin sînt absorbite zilnic 1—2 mg Fe în formă utilizabilă.

Ciclul fierului şi importanţa conservării fierului disponibil în ţesuturi au fost mai complet elucidate în ultimul timp prin folosirea izotopilor radioactivi [6]. O proteină, *apoferitina,* care prezintă aviditate pentru hidroxidul feric cu care se combină, face posibilă înmagazinarea fierului în ficat, splină, măduvă osoasă şi mucoasa intestinală, de unde este redistribuit în proporţia necesară în măduva hematopoetică. La adulţii normali, acest depozit conţine aproximativ 600 mg Fe, iar dacă este golit, el se restabileşte încet. Cercetările cu fier radioactiv au arătat că, în eritropoeza obişnuită, fierul utilizat provine aproape integral din distrugerea globulelor

îmbătrînite; cel provenit din intestin constituie numai o mică fracţiune din total. Administrarea de fier suplimentar la persoanele cu un metabolism normal al fierului nu este urmată de o absorbţie crescută. În stările în care hematopoeza este mai activă, ca după hemoragie, în timpul creşterii sau al sarcinii, feritina depozitată este mobilizată [27] şi, o dată cu această descreştere a fierului depozitat, se măreşte absorbţia fierului din alimentaţie. După cum accentuează Hahn şi colaboratorii săi [21, 24], mucoasa intestinului subţire este organul responsabil pentru absorbţia sau eliminarea fierului din organism şi, în consecinţă, acesta este ţesutul interesat în ultimă instanţă în menţinerea rezervelor de fier. Această reglare este efectuată prin cantitatea de fier conţinută în mucoasă. Cînd solicitările de fier sînt crescute, feritina din mucoasă scade, şi, corespunzător, pragul de absorbţie a feritinei în intestin coboară.

Cînd conţinutul în feritină al mucoasei intestinale creşte din nou, pragul se restabileşte, iar absorbţia diminuează în mod corespunzător.

Vitamina B_{12} şi acidul folic. Cunoaşterea factorilor interesaţi în hematopoeză a fost în mare măsură în funcţie de analiza anemiilor în care hematopoeza este deficitară. În anemia pernicioasă, deficienţa constă într-o întîrziere a maturaţiei eritroblaştilor. Întrucît aceştia sînt reţinuţi în măduvă, pătrund în circulaţie prea puţine celule şi se produce anemia. În afară de aceasta, celulele care sînt în circulaţie sînt anormal de mari *(megalocite)*; această caracteristică a sîngelui periferic este tipică pentru această boală. Cu 20 de ani în urmă, Castle a arătat că esenţiali pentru hematopoeză sînt un factor *extrinsec* din alimentaţie, care se găseşte mai ales în ficat şi în muşchiul roşu, şi un factor *intrinsec* secretat în sucul gastric de către glandele fundice ale stomacului, la persoanele normale. În anemia megalocitară, sucul gastric este anormal. Anaclorhidria este caracteristică şi factorul intrinsec este absent, iar examenul histologic pune frecvent în evidenţă modificări degenerative ale mucoasei fundului stomacului.

Această concepţie simplă despre factorul extrinsec + factorul intrinsec → factorul hematopoetic nu poate fi uşor pusă în concordanţă cu cunoştinţele actuale despre reacţiile complexe ale vitaminei B_{12} şi acidului folic. Vitamina B_{12}, un compus care conţine cobalt, s-a dovedit a fi eficace în doze mici în tratamentul anemiei megalocitare şi s-a susţinut că vitamina B_{12} şi factorul extrinsec Castle sînt înrudiţi îndeaproape. Desigur, cînd se administrează bucal, vitamina B_{12} nu are efect asupra hematopoezei la bolnavii cu anaclorhidrie, ea este activă numai după ce a intrat în reacţie cu sucul gastric. Pe de altă parte, cînd această vitamină se administrează intravenos, ea este eficientă în tratamentul anemiei megalocitare, ceea ce presupune existenţa unui factor circulant cu care se combină vitamina [7]. Astfel:

Vitamina B_{12} injectată + factorul „intrinsec" circulant ↘

factorul hematopoetic

Vitamina B_{12} pe cale bucală + factorul „intrinsec" gastric ↗

S-a demonstrat biochimic că vitamina B_{12} şi acidul folinic sînt esenţiali pentru formarea nucleozidelor şi că, în lipsa acestor substanţe, punţile de metilen ale purinelor şi inelele pirimidinice nu pot fi închise. Această

relaţie este, fără îndoială, importantă pentru formarea complexului hemoglobinic în eritronul care se dezvoltă.

Acidul folic *(acid pteroilglutamic)* nu este înrudit din punct de vedere chimic cu vitamina B_{12}, însă stimulează maturaţia eritroblaştilor la bolnavii cu anemie megalocitară. Această acţiune rezultă probabil din transformarea acidului folic în acid folinic, prin oxidare enzimatică în prezenţa vitaminei C [35]. Acidul folinic este asociat din punct de vedere biochimic cu vitamina B_{12}, după cum s-a menţionat mai sus.

Deşi multe elemente ale mozaicului complex al factorilor hematopoetici sînt astăzi cunoscute, totuşi, modul în care ele acţionează împreună este încă nelămurit. Actualmente, pe baza multiplelor date experimentale disponibile ne este imposibil să ne formăm o imagine clară şi concludentă a felului în care reacţionează vitamina B_{12}, acidul folic, acidul folinic şi factorii intrinsec şi extrinsec pentru a regla hematopoeza şi a o menţine normală.

Oligoelementele. Cuprul. Se ştie de mult că mici cantităţi de cupru sînt esenţiale pentru hematopoeză. În lipsa acestui element, absorbţia şi utilizarea fierului sînt deficitare, iar fracţiunea hemului din hemoglobină nu poate fi sintetizată. Cuprul acţionează ca un catalizator nespecific, pentru utilizarea rezervelor de fier din ficat şi splină. Necesităţile zilnice de cupru sînt de aproximativ 2,0 mg la adult, cantitate uşor depăşită în cazul unei alimentaţii normale. Cuprul este legat de proteine pentru a fi transportat în sînge.

Cobaltul. La ovine şi bovine, lipsa cobaltului provoacă o boală caracterizată prin anemie. La om nu se cunoaşte o astfel de boală, deşi prezenţa cobaltului în molecula vitaminei B_{12} arată că acest element este esenţial. Cobaltul a fost utilizat în tratamentul a diferite tipuri de anemie la om cu rezultate variabile, dar există dovezi evidente că cobaltul nu stimulează hematopoeza. Necesităţile zilnice au fost evaluate la 1 μ g la adulţi, cifră atît de mică încît este greu să credem că poate apărea o deficienţă, întrucît cobaltul este un factor care se găseşte în mod obişnuit în apa de robinet.

Alte oligoelemente. Din timp în timp s-a afirmat că diferite minerale sînt esenţiale pentru hematopoeză. Dintre acestea putem menţiona manganul, zincul, nichelul, vanadiul, molibdenul şi germaniul, deşi sînt puţine dovezi că lipsa vreunuia din aceste minerale ar putea produce perturbarea hematopoezei.

Alţi factori hematopoetici. Organismul pare capabil să sintetizeze fracţiunea porfirinică a hemoglobinei. Hrănind iepuri de casă cu glicină marcată cu N^{15}, izotopul era încorporat rapid în fracţiunea hemică a moleculei. La animalele devenite anemice prin hemoragie sau prin administrare de fenilhidrazină, cea mai mare parte din glicina marcată a apărut în eritrocite în primele 24 de ore, în timp ce la animalele neanemice procesul s-a prelungit timp de 5—9 zile. La iepurii în carenţă proteinică, timpul în decursul căruia hemul marcat cu N^{15} continuă să crească în circulaţie era mai lung decît la animalele de control. S-a constatat, pe lîngă aceasta, că proporţia cea mai mare a izotopului apărea în reticulocitele (eritrocite nou formate) din circulaţie [43]. Observaţii similare arată că, la om, izotopul continuă să crească în hemul circulant timp de aproximativ 20 de zile şi că prima sa apariţie în sîngele periferic este mai întîrziată decît la iepuri. Aceste deosebiri pot fi interpretate corect ca oglindind un timp mai lent de maturaţie a eritroblaştilor la om [23]. Deşi clorofila plantelor verzi conţine

porfirină, există puţine dovezi că ingestia sa ar favoriza formarea de hemoglobină, afară de cazul în care fierul este rapid disponibil.

Fracţiunea globinică a hemoglobinei constituie 96% din moleculă. Lipsa sa reprezintă un factor limitant al hematopoezei numai în condiţii de inaniţie. Observaţiile făcute pe prizonieri din lagărele germane de concentrare [30] au arătat că nivelul hemoglobinei scade la aproximativ 60% din valoarea normală în inaniţia extremă. În aceste cazuri, hemosiderina era prezentă atît în ficat, cît şi în splină, o constatare care denotă că rezervele de fier ale organismului erau păstrate. La aceste victime, restabilirea unui regim normal era urmată de hematopoeză, fără să mai fi fost necesare alte măsuri terapeutice specifice. Experienţa din Minnesota [36], cuprinzînd cercetarea stării de inaniţie la voluntari, însă fără efectele condiţiilor de lagăr de la prizonieri, a confirmat acest fapt.

În ultimii ani a devenit evident că există mai multe tipuri de hemoglobină normală. După cum s-a menţionat mai înainte, există un tip fetal distinct (HbF), în care curba de disociaţie a oxigenului este deviată la stînga faţă de tipul adult (HbA). Această deviere permite o mai mare saturaţie cu oxigen în cazul unor tensiuni scăzute de O_2 şi facilitează eliminarea de CO_2 în cazul unor tensiuni ridicate de CO_2. HbF reprezintă un minunat element de adaptare la viaţa intrauterină. Raportul HbF : HbA din sînge este la naştere de aproximativ 4 :1, însă scade rapid la 1 : 10 în primele luni de viaţă [71]. Stabilirea faptului că diferenţele dintre HbF şi HbA rezidă în fracţiunea de globină a dus la cercetarea hemoglobinei în anumite boli ale sîngelui. Cu ajutorul metodelor cromatografice s-au diferenţiat în prezent vreo 17 tipuri de hemoglobină ; ele diferă unele de altele prin constituenţii lor aminoacizi [40], iar tipurile sînt determinate genetic prin alelomorfi perechi. Unele din tipurile cunoscute (de exemplu, HbS din anemia drepanocitară) pot provoca o boală serioasă dacă apar în mod homozigotic, dar dau naştere la „simptome" mai curînd decît la o boală manifestă, dacă se prezintă heterozigotic. Alte tipuri sînt hemoglobinele „normale", neasociate cu vreo boală a sîngelui. Interacţiunea tipurilor genetice care produc variaţii în bolile sîngelui este din ce în ce mai mult considerată ca fiind de cea mai mare importanţă clinică şi este posibil ca aceste tipuri să fi avut un rol însemnat în selecţia naturală a omului şi în distribuţia tipurilor rasiale.

Îmbătrînirea şi distrugerea normală a eritrocitelor. Dacă o probă de sînge este recoltată şi examinată microscopic, nu putem deosebi, pe baza aspectului, eritrocitele tinere de cele îmbătrînite. Unele aspecte sînt totuşi caracteristice celulelor în curs de îmbătrînire. Cînd sînt pentru prima oară lansate în curentul sanguin, eritrocitele tind să fie puţin mai mari decît cele care se află de mai mult timp în circulaţie. În timpul vieţii lor, celulele roşii metabolizează treptat lipidele, astfel încît prin centrifugare minuţioasă, celulele de diverse vîrste pot fi separate în straturi diferite [53]. Asociind această tehnică cu folosirea fierului radioactiv, în aşa fel încît Fe^{59} să fie înglobat în interiorul eritrocitelor înainte de lansarea acestora din măduva osoasă, s-a putut constata că eritrocitele mai vechi sînt mult mai grele decît cele care abia au pătruns în circulaţie. Această modificare a densităţii este în funcţie în special de pierderea relativă de lipide din celulele mai bătrîne. Modificarea conţinutului în lipide se oglindeşte în fragilitatea osmotică crescută a celulelor mai bătrîne (vezi mai jos), care are probabil un rol important în eliminarea celulelor îmbătrînite din cir-

culaţie. Anumite celule lipsite artificial de lipide sînt rapid distruse în curentul sanguin [26].

În timpul vieţii sale, membrana eritrocitului este permeabilă pentru apă, dar mai puţin pentru cationi, astfel încît *hemoliza* (distrugerea eritrocitelor cu eliberare de hemoglobină) în soluţiile saline hipotonice poate fi explicată prin atracţia osmotică a apei în celulă, cu întinderea şi, în cele din urmă, ruperea membranei sale, cu eliberarea de hemoglobină şi cu formarea unei soluţii de culoare roşie deschisă. În această soluţie, învelişul celular *(stroma)* poate fi observat în depozitele centrifugate ca o „umbră" flască, care în cele din urmă se dezintegrează. Pe de altă parte, dacă celula este expusă unor soluţii hipertonice conţinînd un ion pentru care celula este impermeabilă, apa este eliminată din celulă, ceea ce provoacă ratatinarea celulei *(crenelaţia)*. Crenelaţia lezează deseori membrana celulară şi înlesneşte hemoliza consecutivă.

Testul fragilităţii osmotice. Rezistenţa globulelor roşii la hemoliza osmotică poate fi apreciată pe o bază cantitativă, introducînd globulele în soluţii saline de diferite grade de hipotonicitate şi asigurînd prin centrifugare concentraţiile necesare pentru producerea: 1) începutului hemolizei, adică a lizei celulelor mai fragile, şi 2) a hemolizei complete. Acest test al fragilităţii dă valori normale de 0,45—0,39% NaCl pentru hemoliza incipientă şi 0,35—0,30% NaCl pentru distrugerea completă a celulelor. În condiţii normale există deci o „rezervă" considerabilă de protecţie împotriva variaţiilor osmotice bruşte ale lichidului în interiorul şi în afara globulului. Testul fragilităţii osmotice prezintă o valoare diagnostică clinică în unele boli ale sîngelui. În icterul acoluric şi în anemia drepanocitară, de exemplu, fragilitatea globulelor roşii este crescută, în timp ce în anemia pernicioasă celulele sînt mai puţin fragile decît în mod normal. Aceste variaţii sînt, în afară de aceasta, asociate cu factorul vîrstă celulară, formele tinere *(reticulocitele)* fiind mai rezistente, iar celulele în curs de îmbătrînire mai puţin rezistente la hemoliza salină.

În timp ce eritrocitul se află în circulaţie, membrana sa este lezată mecanic, atît prin traumatizarea sa continuă în curentul sanguin, cît şi prin modificările tensiunii sale datorită schimburilor de ioni asociate cu transferul de oxigen şi bioxid de carbon. În urma acestor solicitări, eritrocitul îmbătrînit devine mai sferoid sau deformat *(poichilocitoză)*, fiecare din aceste modificări fizice înlesnind ruperea învelişului celular. În mod normal, fazele finale ale distrugerii celulare au loc în sistemul reticuloendotelial, în special al măduvei osoase, al ficatului şi al splinei, totuşi, cu excepţia anumitor stări patologice (de exemplu, febra tifoidă), este rareori posibil să punem în evidenţă fagocitoza reziduurilor eritrocitare. Modul precis de desfăşurare a hemolizei finale mai constituie încă un subiect de discuţie. În plasmă a fost pus în evidenţă un agent litic *(lizolecitina)*, dar este puţin probabil ca acest agent să fie singurul responsabil de distrugerea sîngelui. Cu toate acestea, staza sanguină prelungită, în special în sinusoidele splinei, poate permite creşterea nivelului lizolecitinei; această concentraţie mai ridicată, împreună cu modificările pH şi ale presiunii osmotice a globulelor, datorită tensiunii scăzute a oxigenului în acest organ, pot favoriza ruptura eritrocitului îmbătrînit. Splina a fost mult timp considerată ca fiind principalul „cimitir" al globulelor roşii, dar predominanţa sa din acest punct de vedere este îndoielnică, deoarece la persoane anterior normale, supuse splenectomiei după accidente, nu se dezvoltă policitemia. O astfel de consecinţă ar fi de aşteptat dacă splina ar fi organul principal responsabil pentru înlăturarea celulelor

în curs de îmbătrînire. În afară de aceasta, este probabil că distrugerea eritrocitului este determinată de propria sa epuizare metabolică.

Mecanismele anormale de distrugere a eritrocitelor. Distrugerea eritrocitului poate fi provocată de diverse tipuri de hemoliză, de modificări ale hemoglobinei şi de paraziţi. În hemoliză, hemoglobina iese din eritrocit; procesul este complex, simpla fragmentare în anumite condiţii fiind insuficientă pentru eliberarea hemoglobinei. Hemoliza poate rezulta din lezarea fizică a membranei celulare prin agitare, congelare şi decongelare, prin căldură, prin expunere la lumină în prezenţa anumitor substanţe sensibilizante fotochimice (hemoporfirină, eozină etc.), prin expunerea la radiu şi raze Röntgen sau la lumină ultravioletă şi prin trecerea curenţilor electrici. Hemoliza mai este provocată de orice agent chimic sau de orice enzimă proteolitică capabilă să distrugă lipoproteinele din membrana celulară.

Aglutinarea serologică şi hemoliza. Serurile multor specii posedă proprietatea de a aglutina şi hemoliza eritrocitele altor specii, atît *in vivo*, după transfuzii, cît şi *in vitro*. Unor astfel de fenomene li se pot atribui în mare parte reacţiile şi accidentele care se produceau în trecut după transfuziile de la o specie la alta. Nu toate eritrocitele umane au o structură antigenică identică, iar serurile corespunzătoare diferă de asemenea în ceea ce priveşte aglutininele. Existenţa acestor izoantigene şi izoanticorpi a fost descoperită în anul 1901 de Landsteiner, care a constatat că sîngele uman se repartizează în patru grupe serologice principale. Clasificarea internaţională curentă a acestor grupe este următoarea:

Factori eritrocitari (aglutinogene)	*Factori serici* (aglutinine)	*Procentajul populaţiei* în fiecare grupă
O	anti-A şi anti-B	46
A	anti-B	42
B	anti-A	9
AB	—	3

Trebuie reţinut că fiecare individ conţine în serul său anticorpi împotriva antigenelor care nu există în eritrocitele sale. Deoarece transfuzia de sînge de la o persoană aparţinînd altui grup poate avea ca urmare reacţii letale, este esenţial să se verifice compatibilitatea sîngelui. Stabilirea grupului se face prin amestecarea unei suspensii de eritrocite de la pacientul de cercetat cu seruri care se ştie că conţin aglutinine anti-A şi anti-B. Neaglutinarea cu nici unul din seruri denotă că bolnavul are sînge din grupul O; aglutinarea cu serul anti-A arată că este vorba de sînge din grupa A; aglutinarea cu serul anti-B indică apartenenţa la grupa B, iar aglutinarea cu toate serurile arată că sîngele face parte din grupa AB. Transfuziile trebuie efectuate, dacă este posibil, cu sînge din grupa primitorului şi, ca o măsură de precauţie în plus, se va aplica totdeauna un test încrucişat, în care eritrocitele bolnavului se amestecă cu serul donatorului şi invers. Cînd testul încrucişat se efectuează numai pe lamă, se produc deseori erori. Tehnica adecvată constă în amestecarea celulelor şi serului în tuburi de aglutinare, care se ţin apoi la termostat la 37°C, timp de 15 minute; după aceea suspensiile se examinează microscopic pentru stabilirea prezenţei aglutinării celulare.

Este evident că celulele unui individ aparţinînd grupului O nu vor fi aglutinate de serurile nici uneia din celelalte grupe, deoarece serul propriu

— afară de cazul cînd este extrem de bogat în aglutinine anti-A şi anti-B, se va dilua în fluxul sanguin al primitorului în aşa măsură, încît titrul va scădea la un nivel ineficace. De aceea indivizii din grupa O pot fi consideraţi ca „donatori universali". Invers, indivizii aparţinînd grupei AB pot fi consideraţi ca „primitori universali". Totuşi, transfuziile de sînge total bazate pe aceste principii sînt potenţial periculoase şi trebuie practicate numai în caz de mare urgenţă. O altă sursă de pericol este utilizarea de plasmă conservată, care înlocuieşte frecvent sîngele pentru transfuzie, în timp de război. Această practică este astăzi părăsită, deoarece favorizează transmiterea virusului hepatitei serice, o boală gravă şi deseori mortală. Substanţe cu caracteristicile aglutinogenului A şi B se găsesc şi în afara eritrocitelor. Aproximativ 80% dintre persoane sînt „secretori" prezentînd substanţa specifică de grup a sîngelui lor în salivă, sucul gastric, trombocite etc.

Deşi deosebirile de grupă Landsteiner constituie principala primejdie în transfuzia de sînge, astăzi este cunoscută prezenţa şi a altor antigene în eritrocitele normale. În 1940, Weiner şi Peters [67] au demonstrat prezenţa unui alt antigen în eritrocite la aproape 85% din populaţia albă. Acesta este *factorul Rh*, numit astfel pentru că a fost descoperit prima oară prin utilizarea anticorpilor produşi la cobai după injecţii de eritrocite de la maimuţa *rhesus*. Acest prim antigen Rh s-a dovedit a face parte dintr-un grup complex, însă se deosebeşte de alţii fiind mai intens antigenic şi rămîne ca atare unul din cei mai importanţi din punct de vedere clinic. Serul uman nu conţine de obicei anticorpul corespunzător, astfel încît decelarea acestor antigene este în funcţie de utilizarea unor seruri animale special preparate sau a serului de la o persoană Rh-negativă care a fost sensibilizată faţă de unul sau mai mulţi factori Rh. Importanţa acestor antigene rezidă în faptul că persoanele Rh negative pot dezvolta anticorpi ca un rezultat al transfuziei cu sînge Rh pozitiv, astfel încît orice transfuzie ulterioară de sînge conţinînd asemenea factori poate da naştere la reacţii grave. În afară de aceasta, deoarece factorii Rh sînt determinaţi genetic, o mamă Rh— poate avea un copil Rh + prin transmitere ereditară de la un tată Rh +. În timpul sarcinii, o astfel de mamă poate fi sensibilizată prin antigenul provenit de la făt, iar anticorpul matern astfel produs trece înapoi prin placentă la copil. Acestui transfer i-au fost atribuite diferitele tipuri de boală hemolitică *(icterus gravis neo-natorum*, eritroblastoza fetală etc.), observate uneori în perioada neonatală. În afară de aceasta, dacă mama însăşi trebuie să primească o transfuzie cu sînge Rh+, se poate produce o reacţie gravă. Din aceste cauze este necesar ca, la prima sarcină, să se determine totdeauna, dacă este posibil, caracteristicile Rh ale ambilor părinţi. În toate transfuziile, mai ales la femei, sîngele donatorului va fi controlat în ce priveşte compatibilitatea pentru Rh (inclusiv subtipurile sale), precum şi pentru grupele ABO.

Determinarea subtipurilor Rh este întrucîtva complicată, deoarece antigenele Rh moştenite se diferenţiază în cel puţin 12 gene alelomorfe principale cu dominanţă egală, care dau naştere la 78 de combinaţii posibile de genotip. În practică însă, multe din aceste genotipuri sînt atît de rare, încît pot fi de obicei ignorate; numai 6, reprezentînd aproximativ 93% din totalul persoanelor, sînt comune. Testele pentru aceste 6 genotipuri se efectuează în mod normal, însă investigaţii ulterioare se fac numai dacă se întîlneşte un tip rar.

Pe lîngă antigenele complexului Rh se mai cunosc şi altele, factorii M, N, S şi P, prezentînd uneori un interes medico-judiciar.

Modificarea chimică a hemoglobinei. Methemoglobina se formează cînd fierul feros al hemoglobinei se transformă în forma ferică, ca în cazul tratării sîngelui *in vitro* cu un agent oxidant. *In vivo*, methemoglobina se formează în sîngele bolnavilor intoxicaţi cu fenilhidrazină, pirogalol, nitrobenzen şi alţi compuşi nitrici şi amidici. În practica clinică se întîlnesc grade mai reduse de methemoglobinemie în urma utilizării terapeutice a preparatelor sulfonamidice, a nitraţilor, a albastrului de metilen, a sulfonalului, a cloratului de potasiu etc. Sulfhemoglobina pare să necesite formarea prealabilă de methemoglobină şi se găseşte mai frecvent după moarte decît în timpul vieţii. O formă frecventă de moarte prin asfixie este provocată prin respiraţia oxidului de carbon; hemoglobina formează în acest caz un compus stabil, carboxihemoglobina, de un roşu aprins. Deoarece hemoglobina are o afinitate mult mai mare pentru oxidul de carbon decît pentru oxigen, eritrocitele nu mai sînt disponibile pentru scopuri respiratorii normale.

Conservarea eritrocitelor. O soluţie izotonică conţinînd exclusiv clorură de sodiu (0,9 g % pentru ţesuturile de mamifere, 0,65 g % pentru cele ale broaştelor şi broaştelor ţestoase) nu reuşeşte să menţină ţesuturile într-o stare de activitate normală. Întîi Ringer (1880—1883) şi ulterior alţi autori au arătat că sînt necesare mici cantităţi de săruri de potasiu şi calciu, precum şi de bicarbonat şi fosfat, pentru a menţine pulsaţiile inimii de broască. Formulele soluţiilor adecvate pentru ţesuturile de mamifere sînt prezentate în tabelul 11.

Tabelul 11

Soluţii Ringer modificate pentru ţesuturi de mamifere

Substanţa	Soluţie Locke pentru inima de iepure (g/100 ml)	Soluţie Tyrode pentru intestinul de iepure (g/100 ml)
NaCl	0,9	0,8
KCl	0,042	0,02
$CaCl_2$	0,024	0,02
$MgCl_2$		0,01
$NaHCO_3$	0,015 (0,01—0,03)	0,1
NaH_2PO_4		0,005
Glucoză	0,1	0,1
Oxigen	Saturat	Saturat

Deşi în experienţele acute cu ţesuturi, soluţia Ringer modificată este utilă, ea nu este indicată pentru conservarea celulelor sanguine. Cînd urmează să se utilizeze sînge pentru transfuzie, trebuie să se preîntîmpine coagularea, anticoagulantul cel mai frecvent utilizat fiind o soluţie de citrat de sodiu 4% în proporţie de 1 pentru 10 părţi de sînge. Adăugarea exclusivă de citrat nu conservă sîngele mai mult decît cîteva zile, deoarece se produce liza celulelor. S-a constatat că această liză poate fi mult întîrziată prin adăugarea de dextroză la citrat şi prin reducerea pH. Această observaţie a avut ca rezultat utilizarea largă a diferite soluţii de acid-citrat-

dextroză (ACD), care menţin aproape 3 săptămîni sîngele conservat pentru transfuzie. O formulă pentru o soluţie ACD este următoarea:

Citrat disodic monohidric	2 g
Dextroză anhidră	3 g
Apă	120 ml

O altă formulă (Farmacopeea S.U.A. XIV, 1950, p. 550) este următoarea:

Citrat trisodic bihidrat	13,2 g
Acid citric monohidrat	4,8 g
Dextroză monohidrat	14,7 g
Apă pentru injecţie pînă la	1 000 ml

Aceste soluţii trebuie să fie, desigur, sterile şi lipsite de substanţe pirogene. În ambele cazuri se utilizează 120 ml de substanţă pentru 420—480 ml de sînge (adică volumul curent utilizat), iar amestecul este de obicei păstrat la 2°C. În aceste condiţii, multe celule suferă fenomenul crenelaţiei din cauza conţinutului ridicat în dextroză al lichidului şi din cauza pH său scăzut, astfel încît, la transfuzare, aceste celule sînt hemolizate în curentul sanguin al primitorului. S-au elaborat însă noi metode de conservare în urma constatării că este posibilă eliminarea a 36% din apa eritrocitelor, încît hemoglobina lor se prezintă mai curînd sub forma unui gel decît a unei soluţii saturate [62, 63]. Această deshidratare poate fi produsă prin zaharoză, maltoză, lactoză şi alte zaharuri, faţă de pătrunderea cărora învelişul globulului roşu este rezistent. Celulele ratatinate sînt separate de plasma lor şi suspendate în soluţii de globulină şi albumină umană purificată, iar dacă sînt păstrate la 0°C, ele îşi menţin integritatea funcţională timp de cîteva luni. Prin reintroducerea lor în plasmă la temperatura camerei, celulele îşi reiau volumul iniţial, iar cînd sînt transfuzate, durata lor de viaţă *in vivo* este în limite normale. În urma utilizării în practică a răşinilor schimbătoare de ioni a devenit posibilă recoltarea directă a sîngelui cu ajutorul unui asemenea preparat care acţionează asupra unui ciclu sodic (Dowex 50) [63]. Prin această tehnică, toţi cationii, inclusiv ai calciului, sînt înlocuiţi cu sodiu; ca urmare nu mai este necesar utilizarea vreunui anticoagulant. Pentru conservarea eritrocitelor este totuşi necesar o înlocuire a Mg^{++}, Mn^{++} Co^{++} şi K^{+} în proporţii diferite [49]. Deşi este evident că această tehnică va înlocui, fără îndoială, utilizarea soluţiilor ACD, totuşi, diverse aspecte ale conservării globulelor prin această metodă necesită cercetări mai ample.

Transfuzia de măduvă osoasă. În anumite condiţii în care măduva osoasă a fost distrusă, de exemplu după iradierea intensă nucleară sau cu raze Röntgen, celulele măduvei, fie proaspete, fie conservate prin congelare în glicerol, pot fi transfuzate în curentul sanguin şi sînt „însămînţate" în cavitatea medulară. Astfel de celule medulare „însămînţate" înlocuiesc organul hematopoetic al primitorului şi, mai mult decît atît, preiau şi restabilesc apărarea corpului acestuia, care „poartă acum amprenta şi cuvîntul de ordine al donatorului. Ţesuturile acestuia — în mod cert pielea şi, probabil, prin analogie, rinichii, glandele endocrine şi alte organe — sînt primite de către gazda modificată. Astfel... primitorul devine o himeră care produce şi tolerează celule de tipul sanguin al donatorului şi care

recunoaşte în general ţesuturile acestuia ca fiind prietene" [65]. Sîngele care provine din astfel de transplante păstrează caracteristicile donatorului, de pildă grupul ABO şi tipul Rh al donatorului, sau prezintă polimorfonucleare cu „bastonaşe" de cromozomi X, dacă sînt formate de celule de la donatori feminini transplantate la primitori masculini. În prezent, cercetările pe această linie sînt încă în faza lor iniţială, dar ele deschid un cîmp larg de cercetare în fiziologie şi patologie.

Leucocitele

Dezvoltarea şi morfologia leucocitelor. Diferitele tipuri de leucocite din curentul sanguin îşi au originea în trei celule „blaşti" ale organelor hematopoetice. Toate trei (mieloblaştii, monoblaştii şi limfoblaştii) sînt celule mari, cu nuclei bazofili palizi, care prezintă o reţea laxă de cromatină şi numeroase mitocondrii în formă de bastonaşe în citoplasmă. Cele trei tipuri sînt greu de deosebit în alt mod decît prin coloraţie vitală şi prin testele peroxidazei.

Seria mielocitară (granulocitară). Întrucît celulele polimorfonucleare conţin granule distincte, a fost mai uşor să se studieze dezvoltarea acestor celule decît aceea a altor leucocite. Mieloblastul, care are un diametru de 11—18 μ şi nu prezintă granule în citoplasma sa bazofilă, are un nucleu rotund sau oval, fin reticular şi slab colorabil. El suferă diviziunea mitotică pentru a forma succesiv promielocite, mielocite şi metamielocite. Aceste forme nu pot fi deosebite decît greu pe baza gradului lor descrescînd de bazofilie, a numărului de mitocondrii şi a dimensiunilor şi numărului de granule. Numărul de granule creşte progresiv la formele mai mature, iar granulele din faza mielocitară şi din cea metamielocitară sînt neutrofile, eozinofile sau bazofile din punctul de vedere al colorării. În toate trei fazele, celulele posedă nuclei mari, rotunzi sau reniformi, slab colorabili; ele sînt toate mobile, prezentînd mişcări amiboide.

În momentul eliberării lor din măduvă, celulele seriei mielocitare se caracterizează prin nucleii lor bazofili, de formă neregulată, şi prin granule citoplasmice. Există trei varietăţi: *neutrofilele* cu numeroase granule mici, care se colorează purpuriu; *eozinofilele* cu multe granule mari, care se colorează în roşu, şi *bazofilele* cu granule mari, rare, care se colorează în albastru foarte închis (vezi fig. 308). Nucleul granulocitelor neutrofile circulante este divizat în doi pînă la cinci lobi reuniţi prin filamente fine. Numărul lobilor arată vîrsta celulei; nucleul leucocitelor nou lansate în curentul sanguin are formă de potcoavă cu lobulaţia neprecisă (*„Stabzelle"*), pe cînd la celulele în vîrstă, lobii sînt net separaţi şi multipli (fig. 308). Prin formula diferenţială Arneth se determină proporţia celulelor cu un număr variabil de nuclei: o creştere a frecvenţei celulelor cu lobi puţini arată că granulocitele tinere pătrund în circulaţie. Asemenea calcule se utilizează uneori pentru a constata răspunsul leucopoezei la infecţiile piogene.

Lucrări recente au arătat că forma lobilor nucleari oferă o metodă pentru determinarea sexului persoanei de la care provine sîngele; la femei

poate fi deseori clar pus în evidenţă, pe preparate colorate, un nod mic sau un „bastonaş" de material nuclear (fig 309) [8]. Acest lob cu bastonaş este considerat ca reprezentînd cromozomul X feminin. Această constatare este utilizată în examenele medico-judiciare, dar ajută şi pe endocrinolog să determine, dacă anumiţi bolnavi intersexuaţi trebuie consideraţi bărbaţi sau femei.

Seria monocitară. Monoblastul, ca şi mieloblastul cu care seamănă mult, se divide mitotic pentru a forma promonocitul şi, în sfîrşit, monocitul matur sau celula mononucleară mare din sîngele circulant. Marea asemănare dintre blast şi profazele monocitelor şi granulocitelor, asociată cu observaţia că stimularea producerii lor este deseori simultană, denotă o strînsă afinitate între cele două serii. Monocitele sînt celulele cele mai mari din circulaţie (16—22 μ), au nuclei excentrici ovali sau reniformi (care se colorează în violet palid) şi posedă o citoplasmă abundentă.

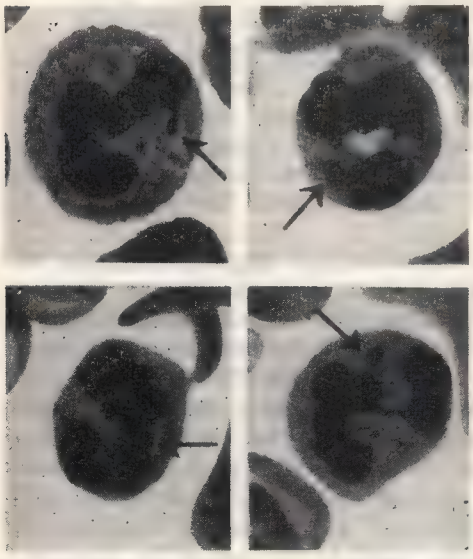


Fig. 309. — Leucocite polimorfonucleare colorate, provenind de la femei. Săgeţile: „bastonaş" sau nod de substanţă nucleară specific femeii.

Seria limfocitară. Deşi la adult atît monocitele, cît şi granulocitele sînt produse în mod normal numai în sinusurile măduvei, limfocitele se formează cu predominanţă în ţesuturile limfatice. Centrii germinativi fetali din splină, ganglionii limfatici şi formaţiunile limfadenoide ale tractului digestiv îşi păstrează activitatea de producere a acestor celule; s-a arătat recent că limfocitele sînt capabile, chiar după ce au părăsit organul de origine, să se dividă prin mitoză [18], în special în limfa canalului toracic. Aceasta poate avea mare importanţă pentru menţinerea numărului de limfocite din sînge.

Deşi ca aspect foarte asemănător mieloblastului, limfoblastul prezintă un nucleu mai puţin fin reticulat şi cu o membrană mai net delimitată. Limfoblastul suferă diviziunea pentru a forma un prolimfocit, adică o celulă mare, cu citoplasma bazofilă palidă şi cu un nucleu bine delimitat, rotund sau oval. La rîndul său, această celulă dă naştere limfocitelor din curentul sanguin, care variază considerabil ca dimensiuni şi care se subdivid în varietăţi mari şi mici. Ele au nuclei mari, rotunzi sau dinţaţi, care se colorează intens, şi o citoplasmă albastră palidă, care poate conţine cîteva granulaţii.

Numărul de leucocite. Numărul diferitelor tipuri de leucocite variază în limite foarte largi, chiar la o persoană normală; această instabilitate,

atît a numărului total, cît şi a celui relativ, se poate vedea în tabelul următor :

	Total/mm³	*Procente*
Neutrofile polimorfonucleare	1 500—7 500	33—75
Limfocite	1 000—4 500	15—60
Monocite	0—800	0—9
Eozinofile polimorfonucleare	0—400	0—6
Bazofile polimorfonucleare	0—200	0—2

Variaţii fiziologice se produc de la o zi la alta şi există dovezi nete cu privire la un ritm diurn, valorile cele mai ridicate fiind constatate în cursul după amiezii. Cifre ridicate se constată şi în timpul digestiei, după un exerciţiu intens, în timpul sarcinii şi în perioada neonatală. De aceea este preferabil ca formula leucocitară să fie calculată în condiţii bazale şi la o oră fixă a zilei.

Factorii care influenţează leucopoeza. Stimulul principal al leucopoezei îl constituie o infecţie acută cu un microorganism piogen. Răspunsul este rapid şi, în decurs de cîteva ore, numărul leucocitelor poate creşte de cîteva ori *(leucocitoză)*. Deşi, de obicei se măreşte numărul absolut al tuturor tipurilor de leucocite, neutrofilele polimorfonucleare şi mai tîrziu monocitele cresc relativ mai mult decît celelalte, astfel încît formula leucocitară arată o creştere marcată a proporţiei acestor elemente. În asemenea cazuri este esenţial să ne amintim că o creştere procentuală a unui tip de celule are loc pe seama celorlalte tipuri şi că un asemenea dezechilibru aparent nu trebuie confundat cu o adevărată *leucopenie* (reducerea anormală a numărului). Leucocitoza este de asemenea stimulată de hemoragii, leziuni tisulare şi anumite intoxicaţii cu produse bacteriene şi medicamente. În stările alergice şi în infestările cu helminţi există deseori o creştere a numărului de eozinofile *(eozinofilie)*, care arată că sensibilizarea faţă de anumite tipuri de proteine străine poate stimula producerea acestui tip de leucocite. De asemenea numărul de eozinofile este reglat de hormonii hipofizoadrenocorticali ; aceste celule sînt atît de sensibile la cortizon şi ACTH, încît dispariţia lor din sîngele periferic este utilizată pentru titrarea biologică a acestor substanţe. Eliminarea limfocitelor, de exemplu prin cateterizarea canalului toracic, provoacă o limfocitoză trecătoare, urmată de o limfopenie, care este probabil un rezultat al oboselii ţesutului limfopoetic [18].

Stimulul fiziologic care favorizează leucopoeza nu este în prezent pe deplin cunoscut. Distrugerea anormală a globulelor albe stimulează ieşirea celulelor tinere din măduva osoasă. Un efect similar se produce după distrugerea ţesuturilor, în timp ce experimental leucocitoza poate fi provocată prin injectarea de acid nucleic şi a derivaţilor săi. Este probabil că, în stare normală, dezintegrarea leucocitelor polimorfonucleare îmbătrînite prin liză, să constituie un stimul chimic pentru eliberarea leucocitelor. Izolarea unui *factor specific de promovare a leucocitozei* (L.P.F.) [41] din fracţiunile de pseudoglobulină ale exsudatelor confirmă părerea că factorii chimici prezintă importanţă în reglarea numărului de leucocite. S-a mai demonstrat că există o corelaţie între tonicitatea lichidelor tisulare şi numărul de leucocite, hipertonicitatea fiind urmată de leucocitoză [66]. Afară de aceasta, activitatea adrenocorticală are ca efect o creştere a numărului de neutrofile din circulaţie, în timp ce numărul de limfocite şi eozinofile scade. Se pare deci că menţinerea unui număr constant de leu-

cocite depinde de un mecanism de echilibru, în care interacţionează mai mulţi factori.

Durata vieţii şi distrugerea leucocitelor. Durata vieţii leucocitelor este încă neprecizată. În trecut a fost acceptată durata de 2—3 zile pentru granulocite, însă studiile cu izotopi radioactivi [37] au arătat că supravieţuirea lor *in vivo* poate dura pînă la 2 săptămîni. În concordanţă cu părerea că viaţa leucocitului este comparativ scurtă, este şi faptul că, deşi eritrocitele sînt de mai mult sute de ori mai numeroase în sînge decît leucocitele,

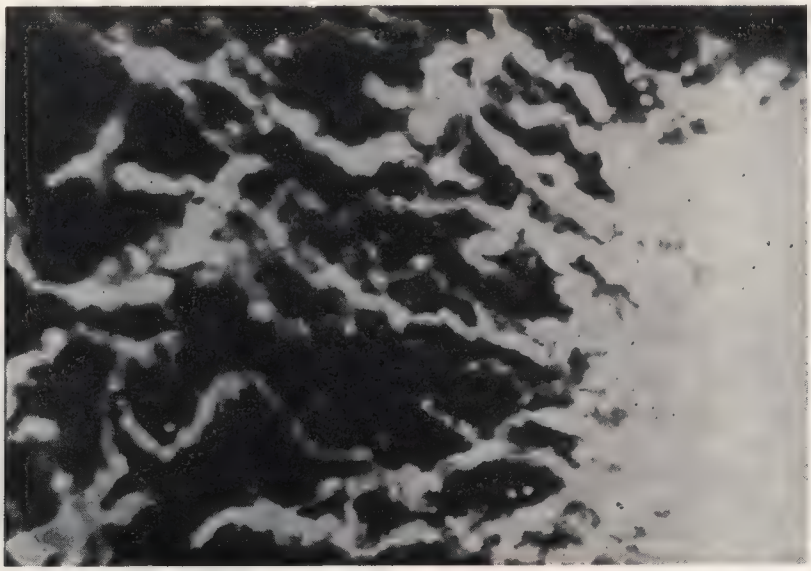


Fig. 310. — Imagine de migrare produsă de mişcarea leucocitelor către o grămadă de Staphylococus albus (la dreapta). Se identifică cu uşurinţă traseul fiecărui granulocit. (× 240, expunere 15 minute). (Din Harris, *J. Path. Bact.*, 1953, *66*: 135).

celulele seriei eritropoetice ocupă numai o mică parte din măduva roşie activă, restul fiind destinat activităţii mieloide.

Timpul de supravieţuire a limfocitelor este probabil scurt, iar din experienţe pe iepuri se deduce că numărul acestor celule care provin din canalul toracic poate înlocui toate limfocitele din circulaţie de aproximativ 11 ori pe zi [19]. Se pare însă că multe din aceste celule reintră din sînge, în circulaţia limfatică, iar de aici înapoi în circulaţia sanguină. Cercetările cu izotopi radioactivi au arătat că limfocitele pot fi de două tipuri (corespunzînd probabil limfocitelor mari şi mici), cu vîrste medii de 2—3 zile (20%) şi 100—200 de zile (80%) [46].

Granulocitele îmbătrînesc şi mor în curentul sanguin, fiind în cele din urmă îndepărtate prin fagocitarea lor de celulele sistemului reticuloendotelial. Observaţiile făcute asupra leucocitelor transfuzate marcate cu P^{32} arată că leucocitele supranumerare şi senescente sînt eliminate rapid din circulaţie şi sechestrate în plămîni. De aici ele sînt eliminate încet în vederea distrugerii lor finale în ficat şi splină [68].

Soarta limfocitelor nu este încă lămurită [19], deşi ele sînt de asemenea îndepărtate prin celulele reticuloendoteliale, în special în ganglionii limfa-

tici. Există actualmente puține dovezi în sprijinul concepției că limfocitele îmbătrînite sînt excretate în intestin.

Funcția leucocitelor. Leucocitele au un rol important în protecția împotriva infecției. Ele pot efectua mișcări amiboide și pot suferi modificări mari de formă, fără leziuni structurale. Membrana lor celulară este lipicioasă, încît ele aderă rapid de suprafețele străine. Pe lame uscate, leucocitele iau o formă rotunjită, iar capacitatea lor de a se insinua prin endoteliul vaselor sanguine în țesuturi *(diapedeza)*, spre a ajunge la locul unei leziuni tisulare, poate fi pe deplin apreciată numai cînd sînt văzute

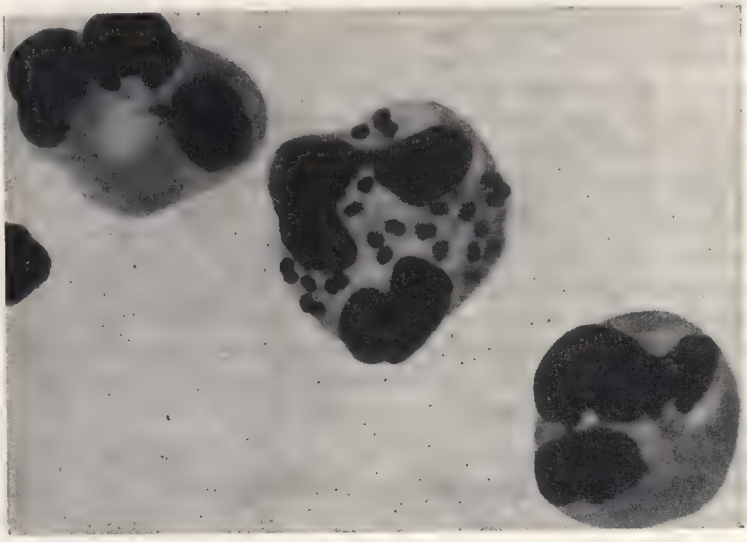


Fig. 311. — Fagocitoza bacteriei Neisseria meningitidis de către leucocitele neutrofile. Microorganismele perechi sînt clar vizibile în citoplasmă (× 1 200).

în stare vie în țesuturile transparente, cum este mezenterul. Mișcarea extravasculară a neutrofilelor depinde în mare măsură de stimulii care iau naștere prin eliberarea în focare a substanțelor chimice de către bacterii sau țesuturile lezate. În aceste condiții, ritmul mișcării lor este aproximativ de 30 μ/min. *Chimiotaxia* poate fi pozitivă (de atracție) sau negativă (de respingere). Figura 310 arată cum emigrează granulocitele, pe o peliculă caldă și umedă, către o masă mică de stafilococi [25]. Fotografia a fost făcută în microscopie cu cîmp întunecat și, întrucît expunerea a durat cîteva minute, mișcarea fiecărui leucocit este marcată printr-un traseu distinct.

Emigrația chimiotaxică a leucocitelor reprezintă însă numai preludiul funcției principale a neutrofilelor și monocitelor în cadrul apărării corpului împotriva microorganismelor. Aceste tipuri de celule sînt amîndouă activ *fagocitare* și incorporează particule străine, de exemplu bacterii, spre care sînt atrase. În timp ce monocitele participă în special la distrugerea enzimatică a lipidelor, granulocitele incorporează bacteriile în întregime, iar în unele infecții se poate observa că ele conțin numeroase microorganisme ingerate (fig. 311). O dată ce bacteriile au pătruns în leucocit, ele sînt

digerate prin acţiunea enzimelor sale proteolitice citoplasmatice. Uneori, după fagocitoza bacteriilor virulente, leucocitele mor ele însele, iar produsele distrugerii lor autolitice participă la formarea puroiului. Fagocitoza are loc într-un mod mult mai eficient la animalele care au fost imunizate specific împotriva microorganismelor invadante, decît la martorii neimunizaţi. Acest proces prin care bacteriile devin mai susceptibile la ingerarea de către leucocite este cunoscut sub numele de *opsonizare.*

Monocitele şi celulele sistemului reticuloendotelial au un rol principal în producerea substanţelor imunizante *(anticorpi).* Prezenţa concentraţiilor crescute de anticorpi în ganglionii limfatici după injectarea locală de antigen în zona lor de drenaj constituie dovada că aceste formaţiuni participă la producerea de anticorpi. Modalitatea exactă prin care se realizează aceasta nu este precizată, dar se ştie că limfocitele sînt asociate cu producerea atît a fracţiunilor β-globulinice, cît şi a celor γ-globulinice din plasmă [70]. Aceste fracţiuni provin probabil din „mugurii" citoplasmici anucleaţi, conţinînd globulină, care sînt eliminaţi de celula-mamă şi se dezintegrează în interiorul plasmei[72]. Producerea unor astfel de muguri creşte în timpul unui răspuns cu anticorpi şi pare să fie reglată, cel puţin parţial, de activitatea hipofizoadrenocorticală.

În sfîrşit, granulocitele bazofile au o funcţie foarte specializată. Granulaţiile acestor celule constituie o sursă de *heparină,* un polizaharid care este un anticoagulant puternic. Liza acestor leucocite în sistemul circulator este unul din factorii despre care se presupune că menţin echilibrul dintre fluiditatea sîngelui şi instalarea coagulării. Pe lîngă importanţa heparinei se recunoaşte astăzi şi importanţa prezenţei histaminei în bazofile, aceste celule avînd cel mai mare conţinut de histamină (1 080 $\mu g/10^9$ celule) dintre toate leucocitele [20]. La unele specii, de exemplu la cîine, eliberarea heparinei este însoţită de o eliberare concomitentă de histamină [56].

Metabolismul leucocitelor. După cum se poate presupune din activitatea lor intensă, ritmul respirator al leucocitelor este ridicat. Leucocitele prezintă de asemenea glicoliza aerobă marcată şi transformă activ piruvaţii şi glicogenul din citoplasmă în acid lactic. În afară de aceasta, leucocitele conţin multe enzime, dintre care cele mai importante sînt pepsina, tripsina, fosfataza, lipaza şi lizozimul. Este probabil că aceste enzime sînt puse în libertate numai după moartea şi autoliza leucocitelor şi că, în cadrul procesului de supuraţie, participă activ la degradarea moleculelor mai mari.

Trombocitele

Dezvoltarea şi morfologia trombocitelor. Trombocitele sau plachetele sanguine sînt unice ca mod de dezvoltare, deoarece ele pătrund în curentul sanguin numai ca muguri citoplasmici eliminaţi din *megacariocitele* fixe extravasculare ale măduvei osoase. Prima celulă care apare în dezvoltarea seriei trombocitare este *megacarioblastul,* care este aproximativ de două ori mai mare decît mieloblastul şi are un singur nucleu oval. Din această celulă se formează prin mitoză promegacariocitul, care este mai mare decît celula de origine şi are un nucleu lobulat. Megacariocitul complet matur, care se dezvoltă din promegacariocit, este o celulă gigantă multinucleată, cu diametrul de 40—70 μ. În timpul creşterii celulei, toţi aceşti nuclei se divid simultan. Citoplasma lor este abundentă şi slab bazofilă. Megacario-

citele se află în substanța medulară în afara sinusurilor vasculare ; celulele tinere prezintă proprietăți fagocitare și mișcări amiboide. Pseudopodele lor trec printre celulele endoteliale ale sinusurilor măduvei și din ele se detașează fragmente pentru a forma plachetele din sîngele circulant.

Trombocitele reprezintă cele mai mici elemente figurate ale sîngelui, cu diametru de 2—4 μ pe lame uscate. Ele sînt formațiuni celulare rotunde sau ovale, anucleate, care, cu coloranții obișnuiți, se colorează intens în albastru-purpuriu, iar citoplasma lor hialină prezintă o granulație fină (vezi fig. 308). Dacă examinăm trombocitele în stare proaspătă, cu ajutorul microscopului cu contrast de fază, se constată prezența a numeroase terminații ca niște flageli la suprafața lor. Aceste terminații au întrucîtva caracterul de pseudopode, deoarece sînt împinse în afară și retrase în funcție de tensiunea oxigenului sîngelui înconjurător ; ele sînt mai abundente în trombocitele sîngelui arterial decît în cele ale sîngelui venos [17]. Cercetările la microscopul electronic arată că structura membranei trombocitare este identică cu aceea a altor tipuri de leucocite. O comparare a fragilității osmotice a trombocitelor cu aceea a eritrocitelor — celelalte elemente sanguine anucleate — arată că trombocitele sînt mai ușor distruse, deoarece dezintegrarea lor totală se produce la concentrații de 0,44—0,34% NaCl [33].

Trombocitele aderă rapid de suprafețe străine ; la celulele mai tinere această proprietate se manifestă mai intens decît la cele mai bătrîne [74], observație care este în legătură cu capacitatea scăzută a trombocitelor în curs de îmbătrînire de a forma pseudopode sau terminații în formă de flageli. Ca o etapă preliminară dezintegrării, cînd sînt în contact cu o suprafață străină umectată, trombocitele se aglomerează (conglutinare) și manifestă *fenomenul de expansiune*, formă în care diametrul lor poate atinge 16 μ sau mai mult. În starea de expansiune, citoplasma se umflă și se vacuolizează, dar trombocitele nu prezintă mișcări amiboide. În sîngele extravazat, flagelii formează o rețea incompletă, în lungul căreia se depun cristale de fibrină.

Numărul de trombocite. În mod normal, numărul de trombocite este de 250 000—500 000/mm^3, însă aceste celule sînt distribuite neregulat în circulație ; ele sînt deosebit de numeroase în sîngele pulmonar. Variațiile zilnice ale numărului de trombocite sînt întîmplătoare și nu prezintă nici o tendință la ritm diurn. Numărul de trombocite scade *(trombocitopenie)*, cînd se trece brusc de la poziția orizontală la cea ortostatică, precum și după iradierea cu raze Röntgen, beta sau gamma. Un număr crescut *(trombocitemie)* se constată după un exercițiu, în timpul digestiei, la altitudini mari și după expunerea la raze ultraviolete. Pe lîngă aceasta, mai există o diferență mică, dar netă, după sex, numărul total de trombocite fiind mai mare la bărbați decît la femei. Femeile mai prezintă o scădere de aproape 50% la începutul menstruației. Trombocitemia apare în cursul sarcinii ; la nou-născut, numărul trombocitelor este scăzut.

Factori care influențează formarea trombocitelor. Stimulul principal al producerii de trombocite pare să fie eliberarea unor substanțe chimice în circulație, prin autoliza țesuturilor lezate, în special a derivaților acidului nucleic. Trombocitemia urmează invariabil după operații chirurgicale, după naștere și după orice traumatism tisular produs de agenți infecțioși, mecanici sau toxici. Răspunsul maxim în ce privește numărul de trombocite are loc la aproximativ 7—10 zile după leziune și este în raport cu gradul de distrugere celulară. Simpla hemoragie este insuficientă pentru

a provoca un răspuns, pe cînd distrugerea tisulară prin reacţii inflamatoare aseptice, chiar fără intervenţie chirurgicală, este urmată de o creştere de mai multe ori a numărului de trombocite circulante.

Stimularea formării trombocitelor este asociată şi cu valori scăzute ale tensiunii oxigenului sanguin, iar asfixia provocată fie de factori mecanici, fie de factori chimici, este urmată de o descărcare a trombocitelor în curentul sanguin. Acest mecanism explică creşterea numărului de trombocite care se observă atît la persoanele aflate la altitudini mari, cît şi la bolnavii intoxicaţi cu gaze ca oxidul de carbon sau oxidul de azot, care scad tensiunea oxigenului în ţesuturi şi în măduva osoasă.

Durata vieţii trombocitelor. Durata vieţii trombocitelor depinde într-o anumită măsură de solicitările cărora le este expus individul, întrucît, o dată venite în contact cu ţesutul lezat, ele se dezintegrează, astfel încît „gradul de utilizare" prezintă poate mai mare importanţă, decît timpul real de supravieţuire al trombocitelor individuale. La pisici cu trombocitopenie provocată prin iradiere cu radiaţii Röntgen, timpul total de înlocuire a trombocitelor circulante este de 3—4 zile; la bolnavii cu aplazia măduvei osoase s-a constatat însă că trombocitele transfuzate supravieţuiesc 5—6 zile. Durata vieţii trombocitelor în sîngele şoarecilor de laborator a fost urmărită minuţios prin observarea asimilării de $Na_2S^{35}O_4$ de către megacariocitele din măduva osoasă şi a apariţiei în sîngele periferic a trombocitelor radioactive provenite din acestea [45]. Rezultatele acestui studiu au arătat că trombocitele supravieţuiau aproximativ 4 zile, cifră care confirmă pe cele obţinute prin cercetările de înlocuire.

Trombocitele se distrug în circulaţie prin dezintegrare la orice nivel al ţesutului lezat, unde ele sînt supuse lizei. Dacă se sustrag distrugerii locale, ele sînt în cele din urmă distruse de către celulele reticuloendoteliale, în special în splină, deducţie bazată pe observaţia că cifra trombocitelor este mai mare în sîngele arterial care intră în acest organ decît în sîngele venos respectiv. În afară de aceasta, splenectomia practicată la persoanele normale din punct de vedere hematologic este urmată de trombocitemie considerabilă, care persistă cîteva luni, pînă cînd celelalte porţiuni ale sistemului reticuloendotelial se hipertrofiază pentru a prelua funcţia splinei.

Funcţiile trombocitelor. Trombocitele sînt intim legate de procesul hemostazei după secţionarea vaselor sanguine, de coagularea sîngelui şi de retracţia cheagurilor formate. Hayem [28] a fost primul care a recunoscut prezenţa trombocitelor în timpul formării trombilor, iar mai tîrziu Eberth şi Schimmelbusch [10] au observat aglutinarea lor şi aderarea în zonele endoteliului lezat al vaselor sanguine, *in vivo*. La acest nivel, trombocitele au format *plăci albe* pe care s-a depus ulterior cheagul.

Suprafaţa trombocitelor poartă o sarcină electrică negativă, astfel încît, în mod normal, ele sînt respinse de endoteliul vascular, încărcat cu aceeaşi sarcină, şi se resping şi unele pe altele. Orice reducere a acestui potenţial, de pildă aceea provocată prin lezarea ţesutului [58], permite trombocitelor să aglutineze şi să adere de peretele vascular la nivelul leziunii. În acest caz are loc fenomenul de expansiune, iar trombocitele se dezintegrează punînd în libertate o substanţă, tromboplastina (sau trombokinaza), care, în prezenţa Ca^{++}, declanşează mecanismul complicat al coagulării, permiţînd transformarea protrombinei în trombină.

În același timp, aderarea trombocitelor la locul leziunii acționează ca un „tampon" mecanic pentru vasele rupte și previne hemoragia prelungită. Cînd sîngele curge peste marginile secționate ale vaselor, trombocitele aderă de aceste margini pînă cînd orificiile se închid complet, iar coagularea retrogradă are loc în coloanele sanguine care stagnează acum între extremitatea proximală secționată și ramura anastomotică apropiată. Acest proces este ușurat prin punerea în libertate a 5-hidroxitriptaminei (serotoninei) din trombocitele care se dezintegrează [54], substanță care provoacă închiderea vaselor secționate și a celor adiacente. Serotonina, care este un puternic vasoconstrictor local și un hipotensor general, se produce în celulele enterocromafine ale mucoasei gastrointestinale și trece de aici în plasma circulantă. Aici este rapid și activ absorbită de trombocite, în special de cele tinere, și este transportată de ele în tot organismul. Această substanță foarte activă este astfel de obicei reținută într-o formă inactivă în interiorul trombocitului, care în mod normal o pune în libertate parcimonios. Dacă serotonina este necesară într-un loc unde țesutul este lezat, ea devine imediat disponibilă prin distrugerea trombocitelor. Deci hemostaza nu este ajutată numai de vasoconstricția locală, dar și — după ce o parte a serotoninei eliberate a pătruns în circulație — de o scădere a presiunii sanguine, care tinde să reducă hemoragia.

Dacă procesul coagulării a început, rețeaua de fibrină se depune de-a lungul prelungirilor trombocitelor. În felul acesta, trombocitele acționează ca puncte nodale pentru formarea cristalelor de fibrină și ele pot fi puse clar în evidență pe peliculele de fibrină colorate. În sfîrșit, trombocitele prezintă importanță pentru retracția cheagurilor formate [5]. În absența lor, cheagul rămîne moale și friabil și nu se desprinde de vasul care îl conține. Conform celei mai recente concepții, retracția este provocată de retragerea prelungirilor pseudopodice ale trombocitelor înaintea dezintegrării finale. Datorită acestui proces, rețeaua de fibrină de care aderă prelungirile pseudopodice devine mai compactă, strîngînd cheagul.

Creșterea numărului și aderenței trombocitelor după traumatisme poate fi considerată ca un mecanism de protecție împotriva hemoragiei. Uneori însă răspunsul poate fi excesiv, iar în prezența unor alți factori, ca încetinirea locală a circulației, apare un dezechilibru și se produce o tromboză intravasculară. Modul caracteristic de comportare a trombocitelor poate fi modificat prin utilizarea anticoagulantelor. Îndepărtarea ionilor de Ca din sîngele extravazat face ca tromboplastina eliberată din trombocite să fie ineficientă și, deci, să nu se producă coagularea. În afară de aceasta, capacitatea de aderare a trombocitelor este redusă de toate tipurile de anticoagulante, astfel încît chiar și în prezența unui număr crescut de trombocite, posibilitatea formării plăcilor albe pe endoteliul lezat este întîrziată, iar formarea consecutivă a trombozei este împiedicată.

BIBLIOGRAFIE

1. BARNES D. W. H., LOUTIT J. F. și REEVE E. B. — *Clin. Sci.*, 1948, 7 : 135, 155.
2. BISCHOFF T. — *De nova methodo sanguinem chemice investigandi quam Emilius Harless Monachensis proposuit*, Jena, Schreiberi et fil., 1856, 24 p.
3. BLOOM W. și BARTELEMEZ G. W. — *Amer. J. Anat.*, 1940, *67* : 21.
4. BORSOOK H., GRAYBIEL A., KEIGHLEY G. și WINDSOR E. — *Blood*, 1954, *9* : 734.
5. BUDTZ-OLSEN O. E. — *Clot retraction*, Oxford, Blackwell, 1951, XIV, 149 p.

6. CALLENDER SHEILA T. — *Brit. med. Bull.*, 1959, *15* : 5.
7. CALLENDER SHEILA T şi LAJTHA L. G. — *Blood*, 1951, *6* : 1 234.
8. DAVIDSON M. M. şi SMITH D. R. — *Brit. Med. J.*, 1954, *2* : 6.
9. DENSTEDT O. F. — Capitolul al 4-lea în : *Blood cells and plasma protein. Their state in nature*, J. L. Tullis, ed. New York, Academic Press, 1953.
10. EBERTH C. J. şi SCHIMMELBUSCH C. — *Die Thrombose nach Versuchen und Leichenbefunden*, Stuttgart, Enke, 1888, XII, 144 p.
11. ERSLEV A. J. şi LAVETES P. H. — *Blood*, 1954, *9* : 1 055.
12. ERSPAMER V. — *J. Physiol.*, 1956, *133* : 1.
13. FEISSLY R. şi LUDIN H. — *Rev. Hémat.*, 1949, *4* : 481.
14. FREINKEL N., SCHREINER G. E. şi ATHENES J. W. — *J. clin. Invest.*, 1953, *32* : 138.
15. GIBSON J. G., SELIGMAN A. M., PEACOCK W. C., AUB J. C., FINE J. şi EVANS R. D. — *J. clin. Invest.*, 1946, *25* : 848.
16. GIBSON J. G., WEISS S., EVANS R. D., PEACOCK W. C., IRVINE J. W., GOOD W. M. şi KIP A. F. — *J. clin. Invest.*, 1946, *25* : 616.
17. GOODMAN J. R., REILLY E. B. şi MOORE R. E. — *Blood*, 1957, *12* : 428.
18. GOWANS J. L. — *Brit. J. exp. Path.*, 1957, *38* : 67.
19. GOWANS J. L. — *Brit. med. Bull.*, 1959, *15* : 50.
20. GRAHAM HELEN T., LOWRY O. H., WHEELWRIGHT FRANCES., LENZ MIRIAM A. şi PARISH H. H. Jr. — *Blood*, 1955, *10* : 467.
21. GRANICK S. — *Rep. Ross pediat. Res. Conf.*, 1956, *19* : 15.
22. GRANT R. T. şi REEVE E. B. — *Spec. Rep. Ser. med. Res. Coun. (Lond.)*, 1951, 277 : XIII, 313 p.
23. GRAY C. H. şi NEUBERGER A. — *Biochem. J.*, 1950, *47* : 81.
24. HAHN P. F., BALE W. F., LAWRENCE E. O. şi WHIPPLE G. H. — *J. exp. Med.*, 1939, *69* : 739.
25. HARRIS H. — *J. Path. Bact.*, 1953, *66* : 135.
26. HARRIS I. M., McALISTER JOAN M. şi PRANKERD T. A. — *J. Clin. Sci.*, 1957, *16* : 223.
27. HASKINS D., STEVENS A. R. Jr., FINCH S. şi FINCH C. A. — *J. clin. Invest.* 1952, *31* : 543.
28. HAYEM G. — *Recherches sur l'anatomie normale et pathologique du sang.*, Paris, Masson, 1878, 1, 143 p.
29. HEDIN S. G. — *Skand. Arch. Physiol.*, 1891, *2* : 134.
30. HELWEG-LARSEN P., HOFFMEYER H., KIELER J., THAYSEN E. H. THYGESEN P. şi WULFF M. H. — *Acta med. scand.*, 1952, *144* (Supl 274) : 1.
31. HEVESY G. şi NYLIN G. — *Acta physiol. scand.*, 1951, *24* : 285.
32. HIRSCH E. O. şi GARDNER F. H. — *J. Lab. clin. Med.*, 1952, *39* : 556.
33. HOLLINGWORTH J. W., FINCH S. C. şi CHANG C. H. — *Blood*, 1956, *11* : 665.
34. HORAN M. — *Arch. Dis. Childh.*, 1950, *25* : 110.
35. JACOBSON W. şi GOOD PHYLLIS M. — *Quart. J. Med.*, 1952, *21* : 1.
36. KEYS A., BROŽEK J., HENSCHEL A., MICKELSEN O. şi TAYLOR H. L — *The biology of human starvation*, Minneapolis, University of Minnesota Press, 1950, 2 vol.
37. KLINE D. L. şi CLIFFTON E. E. — *Science*, 1952, *115* : 9.
38. KNOLL W. — *Acta haemat.*, 1949, *2* : 369.
39. LEESON D. şi REEVE E. B. — *J. Physiol.*, 1951, *115* : 129.
40. LEHMANN H. — *Brit. med. Bull.*, 1959, *15* : 40.
41. MENKIN V. — *Blood*, 1948, *3* : 939.
42. MOLLISON P. L. — *Clin. Sci.*, 1947, *6* : 137.
43. NEUBERGER A. şi NIVEN JANET S. F. — *J. Physiol.*, 1951, *112* : 292.
44. NYBOER J., BANGO S. şi NIMES L. F. — *The impedance pletysmograph, an electrical volume recorder*, U. S. National Research Council Committee on Aviation Medicine, Rep. No. 149, 1943.
45. ODELL T. T. Jr., TAUSCHE F. G. şi GUDE W. D. — *Amer. J. Physiol.*, 1950, *180* : 491.
46. OTTESEN J. — *Acta physiol. scand.*, 1954, *32* : 75.
47. PAULING L., ITANO H. A., SINGER S. J. şi WELLS I. C. — *Science*, 1949, *110* : 543.
48. PEACOCK W. C., EVANS R. D., IRVINE J. M. Jr., GOOD W. H., KIP A. F., WEISS S. şi GIBSON J. G. al doilea — *J. clin. Invest.*, 1946, *25* : 605.

49. PENNELL R. B. — Capitolul al 3-lea în *Blood cells and plasma proteins. Their state in nature*, J. L. Tullis, ed. New York, Academic Press, 1953.
50. PONDER E. — *Hemolysis and related phenomena*, New York, Grune & Stratton, 1948, VIII, 398 p.
51. PONDER E. — *Blood*, 1954, *9* : 227.
52. PRANKERD T. A. J. — *Int. Rev. Cytol.*, 1956, *5* : 279.
53. PRANKERD T. A. J. — *J. Physiol.*, 1958, *143* : 325.
54. RAND M. şi REID G. — *Nature (Lond.)*, 1951, *168* : 385.
55. REEVE E. B. şi VEALL N. — *J. Physiol.*, 1949, *108* : 12.
56. RILEY J. F. — *Blood*, 1954, *9* : 1 123.
57. RIMINGTON C. — *Lancet*, 1951, *261* : 551.
58. SAWYER P. N. şi PATE J. W. — *Nav. Med. Res. Inst. Rep.*, 1953, *11* : 109.
59. SCHULTZ A. L., HAMMARSTEN J. F., HELLER B. I. şi EBERT R. V. — *J. clin. Invest.*, 1953, *32* : 107.
60. SJOSTRAND T. — *Physiol. Rev.*, 1953, *33* : 202.
61. STERLING K. şi GRAY S. J. — *J. clin. Invest.*, 1950, *29* : 1 614.
62. STRUMIA M. — Capitolul al 2-lea în : *Blood cells and plasma proteins. Their state in nature*, J. L. Tullis, ed. New York, Academic Press, 1953.
63. STRUMIA M. M. — *Blood*, 1954, *9* : 1 105.
64. SUNDHARAGIATI B. şi ERIGHT C. S. — *J. clin. Invest.*, 1953, *32* : 979.
65. THOMAS E. D., LOCHTE H. L. Jr. şi FERREBEE J. W. — *Blood*, 1956, *14* : 1.
66. TULLIS J. L. — *Amer. J. med. Sci.*, 1948, *215* : 424.
67. WIENER A. S. şi PETERS H. R. — *Ann. intern. Med.*, 1940, *13* : 2 206.
68. WEISBERGER A. S., HEINLE R. W., STORAASLI J. P. şi HANNAH R. — *J. clin. Invest.*, 1950, *29* : 336.
69. WELCKER H. — *Arch. Ver. gemeinsch. Arb. Förd. wissensch. Heilk., Göttingen*, 1854, *1* : 195.
70. WHITE A. şi DOUGHERTY T. F. — *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1946, *46* : 859.
71. WHITE J. C. şi BEAVIN G. H. — *Brit. med. Bull.*, 1959, *15* : 33.
72. WINTROBE M. M. — *Clinical hematology*, ed. a 4-a, Philadelphia, Lea & Febiger, 1956, 1 184 p.
73. WRIGHT H. PAYLING — *J. Path. Bact.*, 1944, *56* : 151.
74. WRIGHT H. PAYLING — *J. Obstet. Gynec. Brit. Emp.*, 1945, *52* : 253.

Capitolul al 24-lea

Chimia fizică a sîngelui

David I. Hitchcock

Echilibru şi „steady state"

Compoziţia chimică a sîngelui

Distribuţia substanţelor între celule şi plasmă

Echilibrul osmotic

Presiunea osmotică totală a sîngelui
Presiunea coloidosmotică a plasmei

Echilibrul de membrană

Distribuţia ionilor de o parte şi de alta a unei membrane
Presiunea coloidosmotică şi echilibrul Donnan
Distribuţia ionilor între celule şi plasmă

Echilibrul gazelor din sînge

Oxigenul
Bioxidul de carbon

Echilibrul acidobazic

Concentraţia ionilor de hidrogen şi acţiunea-tampon
Substanţele-tampon din sînge
Acţiunea-tampon fiziologică a bioxidului de carbon
Forma specială a ecuaţiei-tampon pentru bioxidul de carbon
Acţiunea rinichiului şi neutralitatea sîngelui
Devieri experimentale ale echilibrului acidobazic

Proteinele sîngelui

Proprietăţile hemoglobinei
Proteinele plasmatice
Greutatea specifică şi concentraţia proteinelor

Fiziologia sîngelui poate fi înţeleasă numai parţial prin cunoaşterea proprietăţilor sale generale şi a elementelor sale figurate. O înţelegere mai completă rezultă din aplicarea principiilor chimiei fizicale la comportarea gazelor, apei, electroliţilor şi proteinelor din sînge. Pentru o cunoaştere mai amănunţită a acestor legi, recomandăm studenţilor să con-

sulte un manual tip de chimie fizicală sau una din lucrările redactate în mod special pentru studenţii în medicină [6, 17].

Echilibru şi „steady state". Pentru un fizician, cuvîntul sistem denotă orice parte a universului, ales pentru discuţie. Cînd un sistem este în *echilibru*, proprietăţile sale nu se mai modifică spontan pe măsură ce trece timpul. Un alt criteriu al echilibrului este acela că aceeaşi stare de echilibru este atinsă din direcţii opuse. În echilibru, toate procesele spontane au înaintat atît cît a fost posibil în condiţiile date. Un sistem în echilibru nu poate efectua o acţiune utilă mediului la aceeaşi temperatură şi presiune şi, spunem în acest caz, că energia sa liberă este la un minim. Din aceste consideraţii rezultă în mod evident că nici un organism sau ţesut viu nu poate fi într-o stare de echilibru fizico-chimic complet.

Cu toate acestea, la animalele superioare, sîngele circulant se află într-un remarcabil „steady state", în care temperatura şi compoziţia sa sînt normal menţinute în cadrul unor limite înguste, prin mecanisme fiziologice de reglare. Rezultatul acestei reglări este ceea ce Claude Bernard a denumit „la fixité du milieu intérieur". Această constanţă nu este o stare de echilibru dinamic, asemenea celui al reacţiei chimice reversibile. De exemplu, dacă se amestecă etilacetat şi apă şi dacă amestecul se ţine la o temperatură constantă, reacţia chimică se efectuează pînă la o stare definită de echilibru, în care atît hidroliza, cît şi sinteza esterului, reacţia directă şi cea inversă, se desfăşoară cu acelaşi ritm. În sînge însă, constanţa compoziţiei este rezultatul unui ritm egal de formare şi distrugere, de influx şi eflux, al celulelor sau substanţelor chimice. În acest caz, o reacţie nu reprezintă inversul celeilalte, iar constanţa este aceea a unui „steady state", însă nu a unei stări de echilibru.

În sînge au loc multe reacţii chimice care pot fi considerate ca fiind totdeauna în echilibru. Dintre acestea fac parte reacţii care privesc ionii din soluţie, cum sînt ionizarea unui acid slab şi recombinarea ionilor săi pentru a forma o moleculă nedisociată. Reacţii întrucîtva mai lente sînt transferul apei şi al unor anumite substanţe dizolvate prin membranele celulare, dar şi ele se desfăşoară destul de rapid din cauza distanţelor scurte respective. Alte reacţii rapide sînt schimbul de gaze între sînge şi aerul din alveole, precum şi între sînge şi lichidele tisulare. Fiziologii au considerat util să studieze legile care se aplică la echilibrele realizate în astfel de procese, deşi legile echilibrului nu ne dau informaţii asupra ritmului de desfăşurare a acestor procese. Studiul ritmului cu care se desfăşoară procesele fizice şi chimice depăşeşte cadrul acestui capitol.

Compoziţia chimică a sîngelui

Se poate spune cu aproximaţie că sîngele conţine cca. 80% apă. Proteinele constituie aproximativ 18% din sînge, iar restul de 2% este reprezentat de alte substanţe dizolvate. Aproape jumătate din acestea sînt săruri anorganice, restul fiind constituit de molecule organice mai mici decît proteinele. Gazele importante ale sîngelui, oxigenul şi bioxidul de carbon, însumează ceva mai mult de 0,1% din masa totală a sîngelui.

Concentraţia osmolară, care este concentraţia totală a particulelor dizolvate, atît a ionilor, cît şi a moleculelor, este de aproximativ 0,3 moli la litrul de sînge. Rezultatele analizelor de sînge sînt deseori exprimate în

miligrame/100 ml; concentrațiile existente în aceste unități sînt de asemenea indicate în mod obișnuit (deși nelogic) ca miligrame %. Asemenea date pot fi transformate în miliechivalenți (mEq) sau milimoli (mM.) la litru, prin înmulțire cu 10 și împărțire la echivalentul sau greutatea moleculară a substanței respective. Dacă, de exemplu, plasma sanguină conține 370 mg Cl/100 ml, concentrația sa în clorură este 3 700/35,46 sau 104 mEq, adică 0,104 N. Dacă concentrația de clorură este de 610 mg% NaCl, concentrația acestei sări este de 6 100/58,45 sau 104 mM./litru adică 0,104 M.

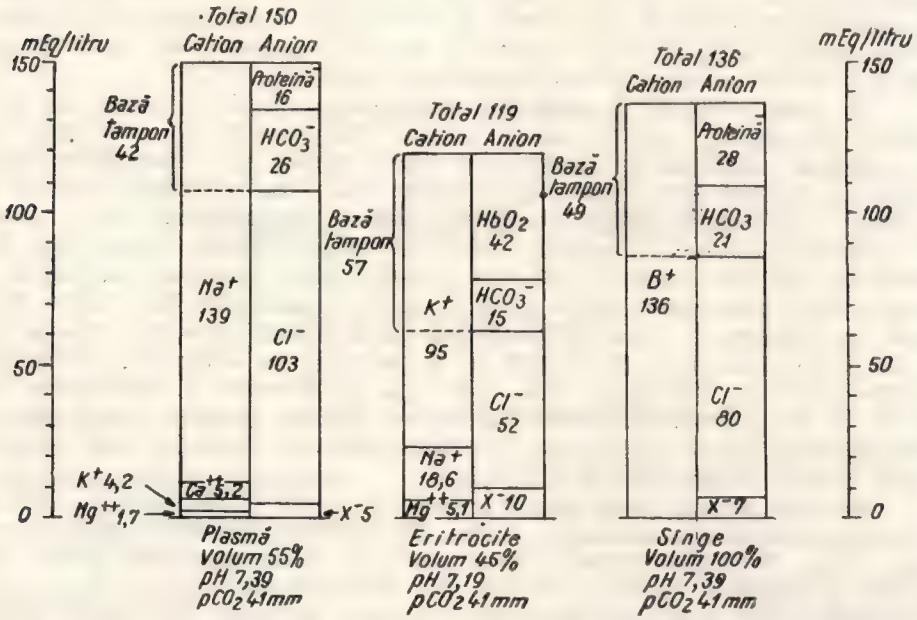


Fig. 312. — Tipul ionic normal al sîngelui arterial la adult. Baza-tampon, fracțiunea corespunzătoare de cationi totali și echivalentul său, fracțiunea labilă de anioni totali, adică proteinat, bicarbonat, oxihemoglobinat și alți anioni-tampon. pCO_2 — presiunea parțială sau tensiunea CO_2; X^{-z} — reziduul anionic nedeterminat. HbO_2 conține alți anioni tampon, ca fosfat organic. (După Singer în *„Handbook of Respiration"*, P. L. Altman și colab., ed. Philadelphia, W. B. Saunders, 1958).

Figura 312 prezintă sub formă de diagramă concentrațiile constituenților ionizați ai plasmei sanguine, eritrocitelor și sîngelui total. Concentrațiile sînt exprimate în mEq./litru de plasmă, eritrocite sau sînge. Înălțimile egale ale coloanelor care reprezintă cationii și anionii sînt în concordanță cu regula electroneutralității, care este valabilă pentru orice soluție electrolitică. Înălțimile inegale ale coloanelor de plasmă și celule oglindesc existența unor concentrații totale diferite.

Studiind proprietățile soluțiilor, cercetătorii din domeniul chimiei fizicale au constatat că se obțin rezultate mai simple dacă concentrațiile sînt raportate la cantități egale de solvent *(molalitate)* decît la volume egale de soluție *(molaritate)*. Molalitatea unei soluții apoase este numărul de moli al substanței dizolvate într-un kilogram de apă. Pentru soluțiile diluate ale moleculelor mici, molalitatea este aproape identică cu concentrația sau mo-

laritatea (moli ai substanței dizolvate la litrul de soluție). Pentru plasma sanguină însă și în special pentru celulele sîngelui, aceste valori sînt net diferite, deoarece proteinele reprezintă o parte apreciabilă din volumul total. După Peters [26], 1 litru de plasmă medie sau de ser mediu conțin 935 g de apă, pe cînd 1 litru de eritrocite conține numai 707 g de apă. O concentrație plasmatică de 0,014 N poate fi exprimată și sub forma 104/935 sau 0,111 echivalenți/kg de lichid plasmatic; o concentrație de 0,052 N în eritrocite înseamnă că este vorba de 52/707 sau 0,074 echivalenți/kg de lichid eritrocitar. Pentru orice calcul care privește presiunea osmotică sau alte proprietăți ale soluțiilor, legate de aceasta, este indicat să se raporteze concentrațiile la 1 kg de solvent.

Distribuția substanțelor între celule și plasmă. Tabelul 12 prezintă distribuția substanțelor dizolvate în serul sanguin și în celule, exprimată în milimoli sau miliechivalenți la 1 kg de apă. Există încă o distribuție inegală,

Tabelul 12

Distribuirea substanțelor dizolvate în lichidul plasmatic și celulele din sîngele uman normal

	Ser		*Celule*	
	mM. / kg H_2O	mEq. / kg H_2O	mM. / kg H_2O	mEq. / kg H_2O
Uree	7		7	
Glucoză	4		4	
Alte substanțe organice neutre dizolvate	?		?	
Sodiu	150	150	27	27
Potasiu	4	4	135	135
Calciu	3	5	0	0
Magneziu	1	2	3	5
Clorură	111	111	74	74
Bicarbonat	28	28	27	27
Fosfat anorganic	2	3	2	3
Fosfat organic acidosolubil	Urme	Necunoscut	21	Necunoscut
Sulfat	1	1	?	?
Proteină	1	18	7	62
Total baze		161		167
Total acizi		161		166
Total miliosmoli	312		307	

După J. P. Peters, *Body water*, 1935, prin bunăvoința editorului Charles C. Thomas, Springfield, Illinois; valorile revizuite au fost furnizate de către dr. Peters.

însă discordanțele sînt mai mici decît cele dintre concentrațiile prezentate în fig. 312.

Distribuția inegală a proteinelor este atît calitativă, cît și cantitativă. Proteina din celule este aproape în întregime hemoglobina, care constituie aproximativ 32% din greutatea acestora. Stroma, adică elementele structurale ale eritrocitelor, conține de asemenea o cantitate oarecare de proteine, probabil aproximativ 1% din greutatea umedă a celulelor. Aceste pro-

teine celulare *nu se găsesc în plasmă*, iar în celule nu se găsesc proteine plasmatice. Plasma conţine circa 7 g de proteină/100 ml. Din această cantitate, aproximativ 0,2—0,4 g este reprezentat de fibrinogen. Restul proteinelor plasmatice sînt proteinele serice, care se împart în albumine şi globuline, prin proba precipitării cu concentraţii diferite de sulfat de amoniu sau de alte săruri. Raportul albumină/globulină (A/G) arată o variabilitate considerabilă a serurilor normale şi oscilează întrucîtva şi în funcţie de tehnica de precipitare folosită. Raportul normal variază între aproximativ 1,5—2,0. (Măsurătorile electroforetice indică o valoare mai scăzută pentru acest raport, cca. 1,2).

Un alt exemplu important de distribuţie inegală este cel al principalilor cationi sau baze * sodiul şi potasiul. În sîngele uman, cea mai mare parte a potasiului este cuprinsă în celule, pe cînd cea mai mare parte a sodiului se găseşte în plasmă. Difuziunea liberă a acestor cationi, ca şi a proteinelor sanguine, între conţinutul globulelor şi al plasmei este întrucîtva limitată. Totuşi impermeabilitatea celulelor faţă de potasiu nu poate fi absolută, deoarece în urma injectării în plasmă a unei soluţii saline conţinînd un izotop radioactiv de potasiu, a fost decelată radioactivitatea în globule. Mecanismul căruia i se datoreşte distribuţia inegală a cationilor nu este cunoscut, dar în majoritatea cazurilor, globulele se comportă ca şi cînd ar fi impermeabile faţă de toţi cationii, eventual cu excepţia ionului de hidrogen **. În privinţa anionilor, situaţia este cu totul diferită, deoarece eritrocitul uman este complet permeabil faţă de cloruri, bicarbonaţi şi hidroxili (ionii respectivi), deşi nu şi faţă de diferiţi alţi anioni. Este de asemenea uşor permeabil faţă de apă şi de unele molecule nedisociate, de exemplu acelea ale bioxidului de carbon dizolvat sau ale acidului carbonic, ale amoniacului sau hidroxidului de amoniu, ale ureei şi glucozei.

Se observă că tabelul al 12-lea prezintă o uşoară discordanţă între cantităţile de baze totale şi de acizi totali din globule. Acest fapt nu se datoreşte omisiunii ionilor hidroxil şi hidrogen, deoarece concentraţiile lor molale se află în al 7-lea şi al 8-lea loc zecimal. Dacă datele analitice ar fi complete, sumele echivalenţilor cationilor şi anionilor ar trebui să concorde, întrucît orice soluţie trebuie să fie electric neutră în ceea ce priveşte sarcinile ionice. Tabelul este desigur incomplet; acizii organici (alţii decît proteinele) nu sînt incluşi, iar cantitatea de bază neutralizată de către fosfatul organic este necunoscută. Concentraţiile reale ale ionului bicarbonat sînt mai mici decît valorile date, deoarece acestea cuprind bioxidul de carbon legat de proteine în complexele carbaminice. Este posibil ca proteinaţii de sodiu şi potasiu să nu fie complet ionizaţi. Există dovezi în acest sens cu privire la proteinaţii de calciu şi în acest caz poate exista o cantitate oarecare de clorură neionizată combinată cu lipide. Avînd în vedere aceste incertitudini, concordanţa cifrelor totale este mult mai mare decît ar fi fost de aşteptat şi este posibil ca serul şi globulele să conţină acelaşi număr total de echivalenţi ioni la 1 000 g apă.

---

* Biochimiştii folosesc termenul „bază" pentru a include radicalii metalici sau cationii, precum şi toţi compuşii care pot reacţiona cu acizii pentru a forma săruri. Această concepţie nu concordă cu definiţia mai recentă a bazei ca un acceptor de proton.

** Permeabilitatea globulelor roşii faţă de NH_4^+ a fost atribuită pătrunderii NH_3 sau NH_4OH, iar permeabilitatea faţă de H^+ poate rezulta din permeabilitatea faţă de OH^-.

Presiunea osmotică totală a sîngelui. Se ştie de mult că eritrocitele îşi pot mări volumul sau se pot ratatina, dacă le introducem în soluţii saline uşor hipotonice sau hipertonice. Deoarece apa pătrunde sau iese atît de uşor din celulă pe această cale, s-a dedus că conţinutul celular şi plasma trebuie să aibă aceeaşi presiune osmotică totală. Experienţele cu hematocritul au arătat că eritrocitele umane îşi menţin volumul iniţial într-o soluţie de clorură de sodiu conţinînd aproximativ 0,9 g NaCl/100 ml (concentraţie molară 0,154). Rezultatele măsurătorilor termoelectrice[20], care decelează diferenţe ale presiunii vaporilor sau ale ritmului de evaporare a apei, arată că serurile oamenilor normali prezintă aceeaşi activitate osmotică ca şi soluţiile de clorură de sodiu cu concentraţii molare între 0,152 şi 0,159. Aceste rezultate sînt în concordanţă cu concepţia că o soluţie de clorură de sodiu 0,9% (concentraţia molară 0,155) este izotonică atît cu globulele, cît şi cu plasma. Deoarece se crede că sarea se disociază complet în ioni, concentraţia osmotică efectivă (osmolară) a unei soluţii saline izotonice este de 0,310, cifră care concordă cu cele prezentate în ultimul rînd al tabelului 12.

Presiunea osmotică totală a unei soluţii este aproximativ legată de concentraţia sa totală şi poate fi redată prin aceeaşi ecuaţie care se aplică presiunii gazelor :

$$P = 0{,}082\ TC,$$

în care P = presiunea în atmosfere, T = temperatura absolută, iar C = concentraţia gazului sau a substanţei dizolvate, în moli/litru. [În cazul soluţiilor apoase, ecuaţia se aplică mai bine dacă molaritatea totală (m) înlocuieşte C]. În consecinţă, presiunea osmotică a plasmei sanguine la 37° va fi de 0,082 × 310 × 0,31 sau de cca. 7,9 atm. Această cifră nu reprezintă presiunea reală a sîngelui. Vom aminti că presiunea osmotică este definită ca presiunea în exces care trebuie exercitată asupra unei soluţii pentru a preveni pătrunderea solventului pur în soluţie, printr-o membrană permeabilă exclusiv faţă de solvent. Deoarece membranele corpului sînt permeabile faţă de majoritatea substanţelor dizolvate, ca şi faţă de apă, ele nu corespund definiţiei date de chimia fizicală unei membrane perfect semipermeabile, iar presiunile osmotice totale ale umorilor corpului nu exprimă presiunile reale din organism.

Totuşi, deoarece membranele naturale sînt mai rapid permeabile faţă de apă decît faţă de majoritatea altor substanţe, o comparaţie a presiunilor osmotice totale sau a concentraţiilor serveşte deseori la indicarea direcţiei în care apa tinde să curgă. Într-un osmometru perfect, apa se îndepărtează de regiunea în care tendinţa ei de „evadare" sau presiunea vaporilor este ridicată. Deoarece presiunea vaporilor solventului este scăzută prin prezenţa unei substanţe dizolvate, sensul obişnuit al curentului osmotic este spre soluţia cea mai concentrată. Nu este însă neapărat necesar ca lucrurile să se petreacă astfel, dacă sistemul conţine atît o substanţă dizolvată care pătrunde, cît şi una care nu pătrunde prin membrane. Astfel, de exemplu, Meschia şi Setnikar [22], au constatat că apa, ca şi ureea, s-a deplasat dintr-o soluţie de uree de 0,2 M. printr-o membrană de colodiu într-o soluţie de dextran de 0,002 M., o substanţă dizolvată faţă de care membrana

era impermeabilă. Dacă membrana este permeabilă față de toate substanțele dizolvate, precum și față de solvent, lichidele de ambele părți vor fi în mod identic în echilibru și vor avea aceeași presiune. Dacă membrana este impermeabilă față de o substanță dizolvată, dar permeabilă față de solvent, atunci concentrațiile de ambele părți nu trebuie să fie în mod identic în echilibru, dar solventul de ambele părți ale membranei trebuie să aibă aceeași presiune a vaporilor. Într-un osmometru, această situație este realizată prin presiunea în exces exercitată asupra soluției, presiunea osmotică, care ridică presiunea vaporilor solventului în soluție.

Părerea că echilibrul osmotic prevalează în corpul animal se bazează pe comparațiile termoelectrice ale ritmului de evaporare a umorilor organismului la cîine. S-a constatat că sîngele, limfa, umoarea apoasă, sucul gastric, bila hepatică și sucul pancreatic erau practic izotonice [14].

Presiunea coloidosmotică a plasmei. O mică fracțiune a presiunii osmotice totale a plasmei este reprezentată de presiunea osmotică parțială a proteinelor plasmatice. Această presiune coloidosmotică sau „oncotică" a fost măsurată prima oară în 1895 de fiziologul englez Starling; acesta este de asemenea primul care a recunoscut importanța presiunii coloidosmotice în schimbul de lichide dintre spațiile tisulare și curentul sanguin [19]. Starling [36] a determinat presiunea coloidosmotică punînd ser într-un osmometru de o parte a unei membrane și o soluție salină 1% de cealaltă parte a membranei fixate cu ajutorul unei sîrme. Membrana era permeabilă față de sare și apă, dar impermeabilă față de proteine. Starling a constatat că presiunea creștea de partea care conținea serul, atingînd o valoare de echilibru de 30—40 mm Hg., care era apropiată de valoarea acceptată pentru presiunea sanguină capilară. Mai recent, valorile presiunii coloidosmotice a serului normal uman sînt considerate a varia între 22—30 mm, valoarea de 25 mm fiind în general acceptată ca medie utilă sau normă [32]. Primele măsurători ale presiunii coloidosmotice au necesitat zile întregi pentru stabilirea echilibrului osmotic, dar perfecționările tehnice au redus acest timp la 1—2 ore.

Echilibrul de membrană

Distribuirea ionilor de o parte și de alta a unei membrane. Dacă două soluții diferite sînt separate printr-o membrană, substanțele dizolvate care pot trece prin aceasta tind să aibă concentrații egale de ambele părți ale membranei. Dacă, de exemplu, o soluție salină este introdusă într-un săculeț de celofan care se cufundă apoi într-un vas cu apă, rezultatul final va fi că lichidele din interiorul și dinafara săculețului vor reprezenta soluții cu diluții egale. Dacă însă una din soluții conține ioni sau particule cu alte sarcini, față de care membrana este impermeabilă, distribuția ionilor difuzibili nu este uniformă. Într-un astfel de caz, în starea de echilibru, un electrolit difuzibil este mai puțin concentrat în soluția care conține și ionul nedifuzibil sau coloidal.

Această distribuție inegală a ionilor în echilibru a fost numită efectul Donnan; el a fost descoperit în 1911 de către Donnan și Harris și a fost explicat prin teoria echilibrului de membrană Donnan [11]. După ce s-a constatat că, în 1875, Gibbs a formulat o ecuație generală care a putut fi aplicată la echi-

librele ionilor de o parte şi de alta a membranei, s-a introdus în uz termenul „echilibrul Gibbs-Donnan".

Aplicarea teoriei poate fi înţeleasă, dacă considerăm următorul sistem simplu:

12

$C_R/Z\ R^{Z-}$	
$C_1+C_R Na^+$	$Na^+\ C_2$
$C_1\ Cl^-$	$Cl^-\ C_2$

În această diagramă, linia verticală reprezintă o membrană care separă două soluţii apoase de clorură de sodiu. Una din soluţii conţine şi o sare de sodiu care posedă un anion coloidal mare, R, cu valenţa z. Membrana este permeabilă faţă de ionul de sodiu şi ionul de clor, dar nu şi faţă de ionul coloidal. Concentraţiile molare în echilibru sînt C_1 pentru clorura de sodiu din compartimentul stîng, C_2 pentru aceea din compartimentul drept şi C_R/z pentru sarea coloidală de sodiu. Concentraţia echivalentă sau normalitatea acestei sări este C_R, iar concentraţiile echivalente ale ionilor satisfac cerinţa neutralităţii, din punct de vedere electric, în fiecare soluţie. Conform teoriei echilibrului de membrană, ionii difuzibili de sodiu şi de clor se distribuie astfel încît produsul concentraţiilor lor într-o soluţie este egal cu produsul corespunzător pentru cealaltă soluţie în echilibru. În specificaţia diagramei, ecuaţia Donnan

$$C_1(C_1+C_R)=C_2^2$$

arată că C_1 este mai mic decît C_2 sau că concentraţia sării difuzibile este mai mică în soluţia care conţine şi ionul nedifuzibil. Relaţia Donnau mai poate fi exprimată ca o egalitate a raporturilor dintre concentraţiile ionice:

$$\frac{C_1}{C_2}=\frac{C_2}{C_1+C_R}$$

Pentru un sistem care conţine un număr de ioni cu valenţă unitară, o ecuaţie similară va fi valabilă pentru orice pereche de ioni încărcaţi cu o sarcină contrarie, faţă de care membrana este permeabilă. De exemplu:

$$\frac{[Cl^-]_1}{[Cl^-]_2}=\frac{[Na^+]_2}{[Na^+]_1}=\frac{[HCO_3^-]_1}{[HCO_3^-]_2}=\frac{[K^+]_2}{[K^+]_1}$$

S-a constatat o egalitate aproximativă a unor astfel de raporturi pentru concentraţiile de clor, sodiu şi bicarbonat din serul sanguin şi din lichidul de edem, care era aproape complet lipsit de proteine; media era 0,96+0,02.

Presiunea coloidosmotică şi echilibrul Donnan. Pentru măsurarea presiunii coloidosmotice a serului prin metoda Starling sau prin modificările ulterioare ale acesteia, este esenţial un echilibru de membrană între soluţiile care conţin proteinat de sodiu şi clorură de sodiu. Dacă lichidul extern este o soluţie salină fiziologică, atunci C_2 este 0,155. Conform tabelului 12, concentraţia echivalentă a proteinei ionizate, C_R, este 0,018. Ecuaţia Donnan

$$C_1(C_1+0{,}018)=0{,}155^2$$

este satisfăcută prin valoarea 0,146 pentru C_1. Pe această bază, concentraţia sodiului din serul echilibrat va fi suma dintre această valoare şi 0,018, deci 0,164. Astfel raportul Donnan devine

$$\frac{C_1}{C_2}=\frac{0{,}146}{0{,}155}=\frac{0{,}155}{0{,}16425}=0{,}944,$$

o valoare apropiată de cele observate pentru ser şi lichidul de edem.

Presiunea osmotică măsurată printr-o asemenea experienţă reprezintă diferenţa dintre presiunile osmotice totale ale celor două soluţii şi poate fi calculată, dacă se cunosc concentraţiile molare. Dacă aceea a proteinei este de

0,001 (tabelul 12), diferența de concentrație este 0,001 + 0,164 + 0,146 — 0,155 — 0,155, sau 0,0015. Dacă temperatura este de 37°C, înmulțirea cu produsul dintre 0,082 și (273 + 37), care este 25,4 dă presiunea osmotică calculată în atmosfere. Pentru a obține presiunea în mm Hg trebuie să înmulțim diferența de concentrație cu produsul dintre 25,4 și 760, sau 19 400. Diferența de presiune osmotică calculată este așadar $1,5 \times 10^{-3} \times 19,4 \times 10^3$, sau 29 mm Hg, o valoare care nu este prea departe de aceea care se găsește de obicei în asemenea măsurători. Particulele coloidale adevărate, dacă concentrația lor este de 0,001, sînt responsabile numai pentru aproximativ 19 mm din această presiune, restul fiind datorit distribuției inegale a ionilor difuzibili. Această delimitare este importantă în calcularea greutății moleculare pentru măsurarea presiunii osmotice, însă diferența de presiune observată este aceea care prezintă importanță din punct de vedere fiziologic.

Distribuția ionilor între celule și plasmă. Valoarea teoriei echilibrului de membrană Donnan pentru interpretarea experiențelor cu proteine și electroliți a fost ferm stabilită prin lucrarea lui Jack Loeb [16], [21]. Alți cercetători au încercat să aplice această teorie la distribuirea ionilor de o parte și de alta a membranelor în sistemele vii. O dificultate o constituie faptul că teoria a fost elaborată pentru o stare de echilibru. Este însă probabil că ecuația Donnan pentru raporturile ionilor poate fi aplicată în aceeași măsură la sistemele aflate în „steady state", ca și la cele aflate în echilibru. În cîteva experiențe efectuate cu membrane de celofan, Teorell [39] a constatat că difuziunea continuă a unui electrolit printr-o membrană avea ca rezultat distribuirea inegală a celuilalt. Ionii se acumulau în așa fel încît simulau efectul Donnan fără prezența unui ion nedializabil.

Dintre ionii globulelor sanguine și ai plasmei, anionii proteici și principalii cationi, sodiul și potasiul, nu pot trece liber prin membrana celulară. Ionii difuzibili ale căror raporturi pot corespunde teoriei sînt: clorurile, bicarbonații și hidrogenul sau hidroxilul. Prin metodele actuale de măsurare nu se pot obține raporturile precise ale concentrațiilor ultimei perechi, dar s-a dedus că concentrația ionilor de hidrogen este mai mare în celulă decît în ser, întrucît această situație este valabilă pentru o masă de celule hemolizate. Molaritatea clorurilor este net mai mică în celule decît în ser, după cum arată tabelul 12, dar cifrele lui Peters [26] pentru bicarbonat nu arată diferența constatată în lucrările anterioare. Van Slyke [42] a arătat că raportul bicarbonatului, ca și al clorurii poate fi modificat prin schimbări ale conținutului de bioxid de carbon al sîngelui, iar sensul acestor devieri este în concordanță cu prevederile teoretice. Este probabil că, dacă s-ar putea măsura concentrația ionului de hidrogen din celule și dacă concentrațiile analitice de clorură și bicarbonat ar putea fi corectate exact prin scăderea cantităților existente în formă neionică, s-ar constata o concordanță cantitativă a acestor raporturi.

Echilibrul gazelor din sînge*

Cantitățile de oxigen și bioxid de carbon absorbite în sînge sînt mult mai mari decît cele conținute într-un volum comparabil de apă sau soluție salină. Curbele din fig. 313 arată cum variază concentrațiile totale ale acestor gaze în sînge, în raport cu presiunile lor parțiale. Liniile marcate cu „CO_2

* Vezi și discuțiile asupra proprietăților gazelor și lichidelor, precum și cele asupra transportului de O_2 și CO_2, în capitolul al 36-lea.

liber" şi cu „O_2 liber" arată cantităţile mici de gaze conţinute într-o soluţie simplă. Aceste cantităţi au fost obţinute prin experienţe, în care sîngele a fost mai întîi tratat cu un reactiv pentru a preveni menţinerea gazului într-o combinaţie chimică — acidul lactic în cazul bioxidului de carbon sau fericianura de potasiu în cazul oxigenului. Concentraţiile gazelor libere din sînge sînt direct proporţionale cu presiunile parţiale, în concordanţă cu legea Henry, iar concentraţiile diferă puţin de solubilităţile dintr-o soluţie salină fiziologică. În fiecare caz, partea mai mare a gazului absorbit în sînge, reprezentată prin diferenţa de nivel dintre curbă şi linia corespunzătoare din figura 313, se explică printr-o reacţie chimică.

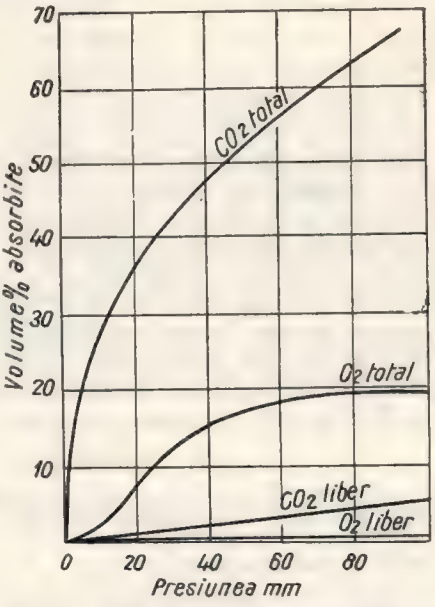


Fig. 313. — Curbele de absorbţie ale gazelor din sînge. (După Henderson, *Blood : a study in general physiology*, Newhaven, Yale University Press, 1928).

Oxigenul. Dacă curba oxigenului este corectată prin scăderea cantităţilor de oxigen liber, ea devine orizontală la presiuni parţiale ridicate, formă care denotă că sîngele are o capacitate precisă pentru oxigen. Sîngele normal are o capacitate pentru oxigen de aproximativ 20 vol.% sau 9 mM.‰. Capacitatea de oxigenare a sîngelui este în funcţie de concentraţia hemoglobinei sale, iar cantitatea de hemoglobină care conţine 1 atom-g de fier poate fixa exact 1 mol. de oxigen. Această greutate de combinare 16 500 g este reprezentată prin simbolul Hb şi, pe această bază, combinaţia chimică poate avea loc conform reacţiei :

$$Hb + O_2 \rightleftharpoons HbO_2$$

Această formulare simplă ne dă o idee corectă despre reversibilitatea reacţiei şi despre compoziţia oxihemoglobinei compuse, însă este neadecvată din două puncte de vedere : aplicarea legii acţiunii masei la această reacţie cere ca curba de absorbţie a oxigenului să fie o hiperbolă dreptunghiulară, o curbă care este lipsită de inflexiunea specifică curbelor oxigenului sanguin ; în afară de aceasta, greutatea moleculară a hemoglobinei în soluţie diluată, aşa cum a fost obţinută prin măsurătorile presiunii osmotice de către Adair (vezi Barcroft [2]) şi prin experienţele de ultracentrifugare ale lui Svedberg [38], este de aproximativ 66 000, corespunzător formulei Hb_4. Saturaţia acestei cantităţi de hemoglobină cu oxigen ar necesita 4 moli, iar formula oxihemoglobinei ar fi deci Hb_4O_8. Pentru reacţia

$$Hb_4 + 4O_2 \rightleftharpoons Hb_4O_8$$

legea acţiunii masei ne dă o curbă de absorbţie a oxigenului cu o inflexiune atît de marcată, încît nu este decît puţin asemănătoare curbelor observate. Roughton [31], ajungînd la concluzia că încercările de a adapta datele asupra oxigenului la ecuaţii cu două constante nu au fost pe deplin încununate de

succes, a procedat la determinarea valorilor celor patru constante necesare pentru o ecuaţie bazată pe reacţii intermediare :

$$Hb_4 + O_2 \rightleftharpoons Hb_4O_2$$
$$Hb_4O_2 + O_2 \rightleftharpoons Hb_4O_4$$
$$Hb_4O_4 + O_2 \rightleftharpoons Hb_4O_6$$
$$Hb_4O_6 + O_2 \rightleftharpoons Hb_4O_8$$

Deşi nici unul dintre compuşii intermediari indicaţi în aceste reacţii nu a fost izolat, această ipoteză despre compuşi intermediari tranzitori, propusă iniţial de Adair în 1925, pare să corespundă realităţii.

Bioxidul de carbon. Curba bioxidului de carbon total din sînge diferă de aceea a oxigenului. Curba bioxidului de carbon din fig. 313 creşte mult mai abrupt decît linia bioxidului de carbon liber, iar diferenţa dintre cele două trasee nu indică direct o valoare de limitare sau de saturaţie. În această privinţă, relaţia diferă faţă de curba de absorbţie a bioxidului de carbon pentru soluţia de carbonat sau bicarbonat de sodiu, aşa cum se vede în fig. 314. Aici curba superioară se apropie de 25 mM. în cazul unor presiuni scăzute, întrucît bioxidul de carbon este îndepărtat dintr-o soluţie de 50 mM. de bicarbonat prin reacţia :

$$2\ NaHCO_3 \longrightarrow Na_2CO_3 + CO_2 + H_2O.$$

În cazul unor presiuni parţiale ale bioxidului de carbon de 40 mm Hg sau mai mult, bioxidul de carbon total din soluţia de bicarbonat depăşeşte cu puţin 50 mM., excesul fiind aproape identic cu bioxidul de carbon liber indicat de curba notată „soluţie salină", în partea inferioară a fig. 314. În regiunea care prezintă interes fiziologic, bioxidul de carbon combinat este aproape constant. Compararea curbei bicarbonatului cu aceea a sîngelui arată că sîngele este mult mai eficient în ce priveşte cedarea bioxidului său de carbon atunci cînd presiunea parţială este scăzută, aşa cum se întîmplă cînd sîngele trece din ţesuturi în plămîni.

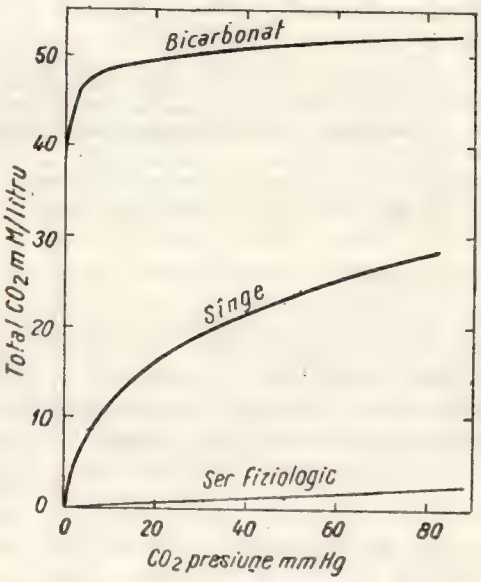


Fig. 314. — Curbele de absorbţie sau disociere ale bioxidului de carbon pentru bicarbonat de sodiu 0,05 M, sînge şi soluţie salină fiziologică. (După Parsons, *J. Physiol.*, 1919, *53* : 42—59).

Curba de absorbţie a bioxidului de carbon din sînge poate fi redată printr-o ecuaţie cu două constante, în forma propusă de Parsons [24]. Acesta a considerat bioxidul de carbon fixat ca un bicarbonat format prin reacţia acidului carbonic cu sarea unui alt acid slab. O reacţie similară între acidul carbonic şi o sare proteică a fost postulată de Henderson [15] şi de alţi cer-

cetători anteriori. Dacă presupunem ionizarea completă a sărurilor, această reacție devine :

$$H_2CO_3 + R^- \rightleftharpoons HCO_3^- + HR$$

și are un echilibru constant egal cu raportul constantelor de ionizare a celor doi acizi slabi. Parsons a ajuns la concluzia că proteinele sîngelui, în special hemoglobina, se comportă ca un al doilea acid slab, care împarte cu acidul carbonic o cantitate fixă de „sodiu disponibil". „Sodiul disponibil" al lui Parsons este identic cu „baza-tampon" a lui Singer și Hastings [35] ; această bază este egală cu suma concentrațiilor (în mEq‰) anionilor-tampon (adică a anionilor acizilor slabi). Valorile lui Parsons, 47,8 și 50,5 nu au fost apreciabil modificate prin oxigenarea sîngelui ; variațiile normale ale bazei-tampon sînt cuprinse, după Singer [1], între 46 și 52. Echilibrul constant al ecuației lui Parsons a fost modificat prin oxigenare, în concordanță cu concepția că oxigenarea mărește puterea acidă a hemoglobinei.

Acum se consideră că o parte a bioxidului de carbon legat din sînge este combinată cu proteine sub forma unui ion carbamino sau carbamat și se știe că reacția

$$CO_2 + H_2O \rightleftharpoons H_2CO_3$$

este accelerată în ambele sensuri de anhidraza carbonică, care este o enzimă prezentă în eritrocite [30, 31]. Oricum este totuși adevărat că cea mai mare parte a bioxidului de carbon transportat de sînge este bicarbonat produs prin reacția acidului carbonic cu anionii proteinelor și că această reacție oferă o explicație fizico-chimică a formei curbei de absorbție a bioxidului de carbon din sînge.

Echilibrul acidobazic

Concentrația ionilor de hidrogen și acțiunea tampon. Reacția sîngelui normal este remarcabil constantă ; o cifră medie este pH 7,40, cu devieri normale de numai cîteva sutimi dintr-o unitate pH. Deoarece metodele actuale de măsurare a pH nu permit accesul în interiorul celulelor, pH sîngelui total este în realitate acela al plasmei. Dacă se mînuiește cu precauție sîngele proaspăt, pentru a preîntîmpina pierderea bioxidului de carbon, se obțin valori pH identice pentru sîngele total, plasmă și ser.

Simbolul pH a fost inițial definit ca logaritmul valorii reciproce a concentrației ionilor de hidrogen * :

$$\log \frac{1}{[H^+]} \text{ sau } -\log [H^+]$$

Se recunoaște actualmente că această definiție nu este în strictă concordanță cu metodele acceptate de măsurare a pH. S-ar putea concepe pH ca $-\log a_H$. în care a_H reprezintă activitatea sau concentrația efectivă a ionilor de hidrogen, dar nu în mod necesar concentrația lor reală. În apa chimic pură, a_H și $[H^+]$

* În cadrul acestei discuții nu pare necesar să utilizăm o denumire sau formulă specială pentru a sublinia hidratarea ionilor de hidrogen în toate soluțiile apoase.

sînt identice, însă în soluţii diluate obişnuite, activitatea este mai mică decît concentraţia. Coeficientul de activitate, care reprezintă raportul dintre activitate şi concentraţie este de aproximativ 0,75 pentru ionii unei soluţii saline fiziologice. Activităţile — mai curînd decît concentraţiile — ionilor de apă în soluţiile apoase diluate sînt redate de legea constanţei produsului ionic:

$$a_H \, a_{OH} = K_w$$

La orice temperatură, K_w este o constantă adevărată, independentă de aciditatea sau alcalinitatea soluţiei. Din cauza acestei relaţii, valorile pH pot fi utilizate pentru a descrie reacţia soluţiilor alcaline, ca şi pe aceea a soluţiilor neutre sau acide. La 25°C, valoarea K_w este $1{,}0 \times 10^{-14}$, însă la 37° ea este de aproximativ $2{,}4 \times 10^{-14}$. Valorile a_H şi a_{OH} în apa chimic pură sînt egale între ele, precum şi cu rădăcina pătrată a lui K_w, care este $1{,}55 \times 10^{-7}$ la temperatura de 37°. La temperatura corpului, pH unei soluţii neutre este logaritmul negativ al acestui număr, —(0,19—7,00) sau 6,81. Deoarece pH sîngelui normal este mai mare decît această valoare cu 0,6, sîngele este un lichid uşor alcalin. Activitatea ionului de hidrogen din sînge este antilogaritmul lui —7,40 sau al lui 0,60—8,00. Deoarece antilogaritmul lui 0,60 este 4,0, valoarea a_H este $4{,}0 \times 10^{-8}$.

Cînd lucrăm cu valorile pH, trebuie să avem în vedere că o creştere a pH înseamnă o scădere a aciditătii. Dacă pH unei soluţii se măreşte cu o unitate, aciditatea sa reală, sau valoarea lui a_H se reduce la 1/10 din valoarea sa anterioară. Dacă aciditatea unei soluţii se dublează, pH său scade cu logaritmul lui 2, care este 0,30.

În sînge, ca şi în alte soluţii cu aciditate sau alcalinitate moderată, cel mai adecvat procedeu de măsurare a pH este cu ajutorul electrodului de sticlă[3, 6, 17]. Schock şi Hastings[33] au descris o metodă colorimetrică care necesită numai 0,1 ml sînge.

Plasma sanguină are o capacitate-tampon ridicată, iar aceea a sîngelui total este şi mai mare. Aceasta înseamnă că la aceste lichide se pot adăuga cantităţi considerabile dintr-un acid sau bază puternică fără să determine modificări mari ale pH.

O soluţie-tampon este o soluţie care posedă aciditate şi alcalinitate de rezervă; aceasta se datoreşte prezenţei în soluţie a unui acid sau a unei baze slabe (adică slab ionizate), concomitent cu o sare puternic ionizată a aceluiaşi acid sau a aceleiaşi baze. Dacă pentru a reprezenta un acid slab oarecare se utilizează formula HA, atunci acţiunea-tampon poate fi considerată ca o consecinţă a echilibrului mobil

$$HA \rightleftharpoons H^+ + A^-.$$

Dacă se adaugă o substanţă alcalină, ionii de hidrogen se deplasează pentru a forma apa, cu producerea unui număr mai mare de ioni A^- ai acidului slab. Dacă se adaugă un acid puternic, ionii săi de hidrogen se combină cu ionii A^-, furnizaţi de sarea-tampon, pentru a forma HA nedisociat. Un astfel de echilibru poate fi reprezentat prin legea acţiunii masei sub forma

$$K' = a_H \frac{[A^-]}{[HA]}.$$

K′ al acestei ecuaţii este denumit *constanta aparentă de disociaţie* a acidului slab. Pentru orice acid, valoarea K′ variază nu numai cu temperatura, dar şi cu concentraţia totală a substanţelor dizolvate, în special a sărurilor ionizate. În cazul sîngelui şi al multor soluţii-tampon obişnuite este prezentă suficientă sare pentru a menţine mediul ionic constant în esenţă, iar K′ este independent de raportul $[A^-]/[HA]$. Dacă se cunoaşte valoarea lui K′, atunci valoarea lui a_H poate fi calculată din compoziţia substanţei-tampon.

pH unei soluții care conține substanțe-tampon poate fi calculat din raportul componentelor oricărui sistem-tampon, cu ajutorul ecuației:

$$pH = pK' + \log \frac{[BA]}{[HA]}$$

Această formă modificată a legii acțiunii masei este cunoscută sub denumirea de ecuația Henderson-Hasselbalch. Aici [HA] reprezintă concentrația unui acid slab, iar [BA] este concentrația unei sări ionizate a acestui acid. Fiecare sistem-tampon poate fi caracterizat prin valoarea propriului

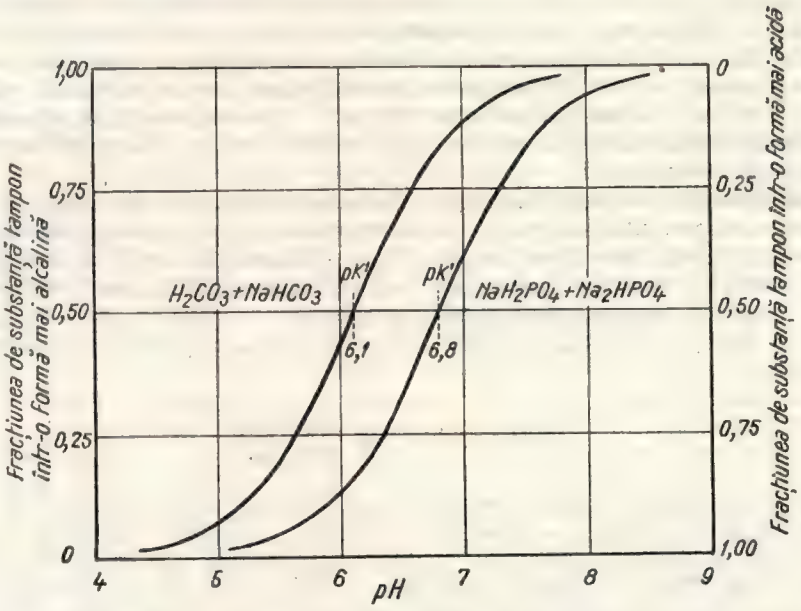


Fig. 315. — Curbe de disociație ale acizilor-tampon.

său pK', însă aceasta este o constantă numai în anumite condiții. Temperatura și concentrațiile substanțelor dizolvate, în special ale sărurilor ionizate, trebuie să fie aproximativ constante, iar concentrațiile ionilor de hidrogen și hidroxil trebuie să fie mult mai mici decît [HA] și [BA]. Aceste condiții sînt satisfăcute pentru sistemele-tampon ale sîngelui.

Echilibrul-tampon este reprezentat grafic sub forma unor curbe de disociație ale acizilor-tampon. Pe abscise sînt redate valorile pH, iar pe ordonate fracțiunea de substanță-tampon totală a fiecărui sistem, care a fost transformată în forma mai alcalină, [BA] / [HA] + [BA]. Figura 315 arată astfel de curbe pentru acizi tampon: H_2CO_3 și NaH_2PO_4. Fiecare din aceste curbe prezintă valorile pH care se obțin prin amestecarea componentelor mai acide și mai alcaline ale unui sistem-tampon în proporțiile indicate. O astfel de curbă poate fi considerată și ca o curbă de titrare. Curba fosfatului ar putea fi reprodusă cu aproximație, dacă scara ordonatelor ar fi adaptată în proporția adecvată, prin raportarea la pH a numărului de ml dintr-o soluție de hidroxid de sodiu adăugați la o cantitate fixă de NaH_2PO_4. O concordanță și mai bună ar putea fi obținută raportînd la pH cantitățile

dintr-o soluție HCl, adăugate la o cantitate fixă de Na_2HPO_4; în acest caz, curba ar avea același aspect dacă ordonatele ar fi reprezentate în sens descendent, pornind de la partea superioară a figurii.

Curbele celor două substanțe-tampon sînt identice ca formă și diferă numai prin situarea lor de-a lungul axei pH. Cînd acidul-tampon este neutralizat exact pe jumătate, concentrațiile acidului și ale sării sale sînt egale, iar pH este egal cu pK' acidului-tampon. În acest punct, curba de disociație prezintă panta cea mai abruptă, iar capacitatea-tampon a sistemului se află la un maxim. Adăugarea oricărui acid sau a oricărei baze provoacă unele modificări în proporțiile componentelor substanței-tampon, însă modificarea care rezultă în privința pH este minimă în punctul mijlociu al curbei. Panta curbelor se micșorează net la ambele extremități; capacitatea-tampon este redusă, dacă acidul-tampon este neutralizat în proporție mai mică de 15% sau mai mare de 85%. Pentru o acțiune-tampon foarte eficientă, raportul [BA] / [HA] va trebui să fie între 1/5 și 5. O soluție-tampon concentrată este, desigur, mai eficientă pentru reglarea pH decît o soluție diluată avînd același raport-tampon.

Substanțele-tampon din sînge. Substanțele-tampon din sînge cuprind sistemele-tampon ale fosfatului, bicarbonatului și proteinelor. Fosfatul anorganic, în soluții ale căror valori pH se situează în limite fiziologice, nu poate exista în cantități importante ca acid liber, H_3PO_4, sau ca anion trivalent, $PO_4^{\equiv}$; el este prezent sub forma $H_2PO_4^-$ și $HPO_4^=$. Acești doi ioni alcătuiesc un sistem-tampon, a cărui comportare poate fi reprezentată prin ecuația:

$$pH = 6{,}8 + \log \frac{[B_2HPO_4]}{[BH_2PO_4]}$$

în care B reprezintă sodiul sau potasiul. Deoarece aceste săruri sînt considerate ca fiind complet ionizate în B^+, $HPO_4^=$ și $H_2PO_4^-$, ultimul ion este acidul slab al sistemului-tampon. La pH 7,4, termenul logaritmic este 0,6, iar raportul $[B_2HPO_4] / [BH_2PO_4]$ este 4,0. Acest raport este favorabil pentru acțiunea-tampon eficientă, dar fosfații anorganici din sînge sînt prezenți în concentrații atît de reduse, încît ei nu pot explica în prea mare măsură capacitatea-tampon totală.

Cea mai mare parte a bioxidului de carbon din sînge este prezentă sub forma de ioni de bicarbonat, HCO_3^-. În limitele fiziologice ale pH, concentrația ionilor de carbonat, $CO_3^=$, este aproximativ 10^{-4} *M*. Distribuția bioxidului de carbon în plasma sanguină sau în ser, la temperatura corpului, este redată cantitativ prin ecuația

$$pH = 6{,}10 + \log \frac{[BHCO_3]}{[H_2CO_3]}$$

dacă $[BHCO_3]$ reprezintă concentrația bioxidului de carbon fixat, care se găsește în mare parte sub forma de ioni de bicarbonat, în timp ce $[H_2CO_3]$ este concentrația bioxidului de carbon liber, inclusiv bioxidul de carbon dizolvat și H_2CO_3 neionizat. Conform acestei ecuații, la pH 7,4, raportul dintre bioxidul de carbon liber și cel fixat este numai 1/20. Acesta este un raport-tampon foarte redus, iar concentrația totală a bioxidului de carbon din sînge nu depășește 0,025 *M*. Am putea fi tentați să tragem concluzia că acțiunea-tampon a sistemului bicarbonat din sînge ar fi lipsită de impor-

tanţă, dar o astfel de concluzie ar fi net greşită, date fiind faptele care vor fi discutate în paginile următoare.

Proteinele din sînge există sub formă de particule cu sarcină negativă sau de anioni coloidali. În partea alcalină a punctului său izoelectric, o proteină se comportă ca un acid polivalent. Din cauza numărului mare de grupe ionizabile ale moleculei de proteină, acţiunea-tampon a proteinei nu poate fi redată printr-o singură valoare pK'. Proteinele organismului sînt substanţe-tampon puternice ; ele pot ceda ioni de hidrogen, încărcîndu-se cu mai multe sarcini negative, sau pot prelua ioni de hidrogen, devenind încărcate mai puţin negativ. În cazul unor valori fiziologice ale pH, sarcina netă a proteinelor sanguine este negativă.

Din pricina caracterului predominant acid al substanţelor formate în procesele fiziologice, substanţele-tampon ale organismului sînt de obicei în situaţia de a rezista mai curînd la creşterea aciditătii decît la aceea a alcalinităţii. Peters şi Van Slyke [27] au apreciat că substanţele alcaline care sînt fiziologic disponibile pentru neutralizarea unor alţi acizi decît acidul carbonic sînt distribuite printre substanţele-tampon ale sîngelui aproximativ după cum urmează, în miliechivalenţi/litru : bicarbonat, 18 ; hemoglobină, 8 ; alte substanţe-tampon, în special proteine serice, 2. Aceste cifre reprezintă mai puţin decît concentraţiile echivalente ale aceloraşi substanţe-tampon, aşa cum sînt redate în fig. 312, deoarece ele se aplică numai la o modificare a pH de la 7,4 la 7,0. Dacă volumul total al sîngelui circulant este de 6 litri, aceste substanţe-tampon pot neutraliza 6×28, sau 168 ml dintr-o soluţie 1,0 N a unui acid puternic. Aceasta nu reprezintă nicidecum capacitatea-tampon totală a organismului. Experienţe, în care o soluţie a unui acid puternic a fost injectată în sîngele circulant al unui cîine, au arătat că ţesuturile au neutralizat aproximativ de 5 ori mai mult acid decît sîngele. Cea mai mare parte a acestei acţiuni-tampon se datoreşte probabil proteinelor tisulare, deşi fosfatul organic poate fi de asemenea important. Conform acestor aprecieri [27], organismul unui om de talie medie poate neutraliza un echivalent (adică un litru dintr-o soluţie 1,0 N) al unui acid puternic, de pildă HCl, înainte ca pH sanguin să scadă sub 7,0, ceea ce reprezintă aproape cea mai scăzută valoare constantă în sîngele unui om viu. Limita superioară a pH sanguin, compatibilă cu viaţa, pare să fie aproape 7,8.

Acţiunea-tampon fiziologică a bioxidului de carbon. Sistemul-tampon compus din bioxid de carbon şi bicarbonat este deosebit de important în fiziologie. Bioxidul de carbon se produce permanent în corp şi, dacă nu ar fi eliminat, raportul dintre concentraţia bioxidului de carbon liber şi a celui fixat ar creşte rapid cu mult deasupra valorii normale de 1/20. Desigur, plămînii sînt aceia care constituie calea prin care se elimină din organism acest enorm exces de acid. Reglarea respiraţiei este atît de sensibilă faţă de micile modificări ale concentraţiei acidului carbonic liber sau ale bioxidului de carbon dizolvat în sînge, încît această concentraţie se menţine aproape constantă. După cum a subliniat L. J. Henderson în 1908, această acţiune-tampon fiziologică sau eterogenă transformă sistemul acid carbonic-bicarbonat dintr-o substanţă-tampon slabă într-una foarte eficientă [15]. Deoarece acidul carbonic este un acid mai slab decît majoritatea celorlalţi acizi produşi prin procesele metabolice, bicarbonatul din sînge poate neutraliza aceşti acizi. Această neutralizare tinde să micşoreze numărătorul $[BHCO_3]$ din ecuaţia-tampon, însă, deoarece bioxidul de carbon este eliminat prin respiraţie, această micşorare nu este însoţită de o scădere egală a numitoru-

lui [H_2CO_3]. Modificarea de pH este deci mai mică decît ar fi într-un sistem tampon omogen obişnuit.

Din cauză că bicarbonatul este disponibil ca un mijloc de apărare a organismului împotriva excesului de acid, bicarbonatul din sînge a fost denumit, de Van Slyke şi Cullen, rezerva alcalină a organismului. Această denumire este unanim acceptată, deoarece o perturbare a echilibrului acido-bazic, dacă este datorită retenţiei sau pierderii de acizi sau baze nevolatile, este indicată de o modificare a conţinutului în bicarbonat al plasmei. În realitate, bicarbonatul nu este unica rezervă alcalină a organismului sau chiar a sîngelui. Proteinele organismului pot neutraliza cantităţi considerabile de acid. Reacţia dintre acidul carbonic şi un proteinat alcalin poate fi reprezentată prin ecuaţia chimică :

$$H_2CO_3 + \text{proteină}^- \rightleftharpoons HCO_3^- + H\ \text{proteină}$$

care se aplică la un singur grup acid. Este important de ştiut că molecula de proteină conţine multe asemenea grupe. În limitele valorilor fiziologice ale pH, un anion de proteină neutralizează acidul prin legarea ionilor de hidrogen, ceea ce anulează numai o parte din sarcina sa negativă. Această acţiune-tampon a proteinelor explică pentru ce pH plasmei venoase este numai cu 0,02 sau 0,03 mai mic decît cel al plasmei arteriale, deşi concentraţia bioxidului de carbon liber din sîngele venos este cu circa 15% mai mare. Cînd sîngele primeşte bioxid de carbon din ţesuturi, o parte a gazelor dizolvate difuzează în interiorul eritrocitelor. Aici, hidratarea sa, pentru a forma acidul carbonic, este accelerată prin acţiunea anhidrazei carbonice, iar o parte din bioxidul de carbon se leagă cu hemoglobina sub forma unui complex carbaminoproteinic. Acidul carbonic reacţionează cu anionii hemoglobinei, conform ecuaţiei chimice prezentate mai sus ; această reacţie este posibilă deoarece unele din grupele acide din hemoglobină sînt acizi mai slabi decît acidul carbonic şi ea este favorizată prin îndepărtarea oxigenului hemoglobinei, deoarece hemoglobina redusă se comportă ca un acid mai slab în comparaţie cu oxihemoglobina. Ionii de bicarbonat care rezultă tind să difuzeze în afară, în plasmă. Aceasta însă nu este posibil fără o altă modificare, din cauza forţelor electrostatice existente între ionii cu sarcini opuse. Dată fiind impermeabilitatea deosebită a eritrocitelor, cationii nu pot însoţi ionii de bicarbonat în plasmă. Difuziunea ionilor de bicarbonat devine posibilă prin difuziunea simultană a ionilor de clor din plasmă în celule. Schimbul clor-bicarbonat se desfăşoară în sens invers, cînd sîngele ajunge în plămîni şi pierde bioxidul de carbon. În ciuda acestei modificări inverse, conţinutul în bicarbonat al eritrocitelor se micşorează prin oxigenare ; hemoglobina, devenind un acid mai puternic, reacţionează cu HCO_3^- pentru a forma H_2CO_3.

Forma specială a ecuaţiei-tampon pentru bioxidul de carbon. Deoarece bioxidul de carbon este un gaz, ecuaţia Henderson-Hasselbalch este uneori prezentată sub o formă specială, aplicabilă exclusiv la ionizarea acidului carbonic. Nu se face nici o deosebire între bioxidul de carbon dizolvat şi acidul carbonic nedisociat. Suma concentraţiilor lor [CO_2 liber] este proporţională cu presiunea parţială a bioxidului de carbon din amestecul de gaze cu care soluţia se află în echilibru (legea Henry). Dacă presiunea sa parţială este p mm Hg, atunci bioxidul de carbon liber din plasmă, la 37°, creşte la 0,0334 p mM./l kg apă. În cazul unei plasme care conţine 0,940 kg de apă la litru, concentraţia de bioxid de carbon liber, la 37°, este de 0,0314 p mM. la litru. Aceasta este cantitatea care se utilizează în locul lui [HA] sau [CO_2

liber] în ecuația Henderson-Hasselbalch. Diferența dintre concentrațiile bioxidului de carbon total și bioxidul de carbon liber este [CO_2 legat] sau [BA]. Dacă [CO_2 total] este exprimat în milimoli la 1 litru, ecuația devine

$$pH = 6{,}10 + \log \frac{[CO_2 \text{total}] - 0{,}0314\ p}{0{,}0314\ p}$$

deoarece valoarea lui pK′ este 6,10. În această formă, ecuația se utilizează pentru calcularea pH seric sau plasmatic, pe baza măsurătorii conținutului de bioxid de carbon și tensiunii bioxidului de carbon. Unii cercetători au măsurat pH și conținutul în bioxid de carbon și după aceea au rezolvat ecuația, pentru a obține valoarea tensiunii bioxidului de carbon. O dată ce valoarea pK′ a fost stabilită, se poate obține oricare din cele trei variabile, prin determinarea experimentală a celorlalte două.

Este un fapt stabilit că diferența dintre [CO_2 total] și [CO_2 liber] este mai mare decît valoarea reală a [HCO_3^-] din serul sanguin, deoarece o parte a bioxidului de carbon este legată sub forma de complexe carbaminoproteinice. Oricum, ecuația este încă valabilă, deoarece valoarea numerică a lui pK′ a fost determinată prin aplicarea ecuației în această formă, la măsurătorile experimentale ale celor trei variabile.

Acțiunea rinichiului și neutralitatea sîngelui. Constanta pH sanguin se menține nu numai prin acțiunea-tampon fizicochimică și eliminarea bioxidului de carbon prin plămîni, dar și prin acțiunea rinichilor. Acidul în exces poate părăsi corpul sub forma acizilor organici slabi, a fosfaților acizi sau a sărurilor de amoniu eliminate prin urină ; substanțele alcaline în exces pot fi eliminate sub formă de bicarbonat prin urină.

Deoarece urina este de obicei mai acidă decît sîngele, raportul [BA] / [HA] este în general diminuat pentru fiecare sistem-tampon ai cărui constituenți trec din sînge în urină. De exemplu, raportul [$HPO_4^=$] / [$H_2PO_4^-$] este de 4 în sîngele cu pH 7,4, dar numai de aproximativ 0,16 în urina cu pH 6,0. Această scădere a raportului-tampon fosfatic, împreună cu alte modificări similare, sînt puse pe seama acțiunii selective a rinichilor, în special a reabsorbției în tubii renali a lichidului care a fost filtrat din sînge în glomeruli. Se consideră că ultrafiltratul aproteinic conține substanțele-tampon cristaloide în aceleași proporții ca și sîngele. Cea mai mare parte a apei filtratului, o mare parte a bicarbonatului alcalin și anumite alte substanțe dizolvate sînt reabsorbite prin tubi în sînge. S-a presupus că acidul carbonic sau bioxidul de carbon dizolvat nu este reabsorbit în mod activ, ci el se concentrează pe măsură ce apa este reabsorbită. Aceasta ar explica pentru ce presiunea parțială a bioxidului de carbon este deseori mai ridicată în urină decît în sînge. Sendroy, Seeling și Van Slyke au calculat că filtratul glomerular asigură suficient bioxid de carbon pentru a explica aciditatea urinii prin reacția cu alte sisteme-tampon, ca :

$$H_2CO_3 + Na_2HPO_4 \rightleftharpoons NaHCO_3 + NaH_2PO_4.$$

O astfel de reacție poate fi adusă aproape pînă la desăvîrșire prin reabsorbția bicarbonatului. În 1945, însă, s-a constatat că această ipoteză este inadecvată pentru a explica unele experiențe cantitative efectuate de R. F. Pitts. Acest cercetător a făcut experiențe pe cîini, cărora li se administrase acid clorhidric diluat pe cale bucală și fosfat neutru de sodiu prin perfuzie intravenoasă. Pitts a calculat că filtratul glomerular conținea mai puțin de 1/4 bioxid de carbon față de acidul titrabil constatat în urină. El a tras concluzia că bioxidul de carbon al ultrafiltratului este larg reabsorbit

prin tubi, dar că se formează bioxid de carbon suplimentar prin procesele metabolice din celulele tubilor distali. După Pitts, urina îşi dobîndeşte aciditatea printr-un proces secretor, în cursul căruia aceste celule tubulare elimină ioni de hidrogen, primind în schimb ioni de sodiu. Argumente în sprijinul acestei teorii au fost găsite de Pitts şi colaboratorii săi în experienţe făcute pe ei înşişi; ei au primit clorură de amoniu *per os* şi fosfat neutru prin injecţii intravenoase.

Acidul este de asemenea eliminat prin urină sub formă de ion de amoniu. Acest ion este prezent în sînge numai în cantităţi mici, iar la pH 7,4, concentraţia amoniacului liber (NH_3 sau NH_4OH) trebuie să fie extrem de scăzută. Sursa imediată a amoniacului urinar a fost considerată în trecut ca fiind ureea sau poate aminoacizii. Experienţele comunicate în 1943 de Van Slyke şi colab. arată că rinichii obţin amoniac prin hidroliza grupei amidice, din glutamină, care este transportată la rinichi prin sînge. Amoniacul se combină cu H^+ pentru a forma NH_4^+ care este excretat prin urină împreună cu cantităţi echivalente de anion, de exemplu clorul. În acest mod, acidul este eliminat, în timp ce cantităţi adecvate de bicarbonat şi de sodiu sînt reţinute în sînge.

Partea mai mare a azotului din proteinele alimentare este îndepărtată din aminoacizi printr-un proces de dezaminare. Amoniacul care rezultă nu apare în sînge, deoarece ficatul îl transformă în uree, o substanţă neutră. Dacă se face abstracţie de fazele intermediare şi de catalizorii necesari, reacţia chimică a acestei transformări poate fi prezentată sub forma:

$$2\ NH_3 + CO_2 \longrightarrow CO\ (NH_2)_2 + H_2O.$$

Excreţia normală de uree poate deci fi considerată ca un mijloc de eliminare a amoniacului şi de prevenire a unei modificări a reacţiei sîngelui.

Devieri experimentale ale echilibrului acidobazic. Cînd la un individ se produce hiperventilaţie pulmonară prin respiraţie rapidă şi profundă, o bună parte a acidului se elimină din organism sub formă de bioxid de carbon. Printr-o experienţă făcută pe om, Shock şi Hastings [34] au constatat că, după 20 de minute de respiraţie forţată intenţionată, pH plasmatic creştea de la 7,36 la 7,69, producînd o stare trecătoare de deficienţă de bioxid de carbon sau alcaloză respiratorie. Starea opusă, adică excesul de bioxid de carbon sau acidoza respiratorie poate fi produsă prin respirarea într-un sistem închis a aproximativ 35 de litri de oxigen timp de 15—18 minute; într-un caz, pH plasmatic a scăzut de la 7,37 la 7,19, în timp ce conţinutul în bioxid de carbon al gazului a crescut la 9%. O stare de exces de acid sau acidoză metabolică a fost provocată prin administrarea pe cale bucală a 5 sau 10 g NH_4Cl dizolvat în apă. Într-o asemenea experienţă, pH plasmatic a scăzut, în decurs de 3 ore, de la 7,45 la 7,22, deoarece în acest caz exista şi o scădere accentuată a concentraţiei bicarbonatului plasmatic. Aciditatea produsă de NH_4Cl în organism poate fi explicată prin ipoteza că o parte a amoniacului se transformă în factor neutru, lăsînd un exces de ioni de hidrogen care să tulbure echilibrul-tampon. Cînd persoanele primeau *per os* 10 sau 20 g $NaHCO_3$, se producea o stare trecătoare de exces de alcaline sau alcaloză metabolică. Într-un caz, bicarbonatul plasmatic se dublase aproape în decurs de o oră, în care timp bioxidul de carbon liber a crescut de asemenea întrucîtva, iar pH plasmatic s-a ridicat de la 7,35 la 7,50.

În timpul fiecăreia din aceste experienţe, Shock şi Hastings au recoltat cîteva probe mici de sînge din deget, care are o compoziţie aproape identică cu a sîngelui arterial. După diluarea anaerobă a 0,1—2,0 ml cu o soluţie salină neutră, ei au determinat volumul celular, pH şi conţinutul total de bioxid de carbon al fiecărei probe [33]. Pe baza unor grafice elaborate în lucrări anterioare, ei au evaluat bioxidul de carbon din plasmă. Cu ajutorul acestor date şi cu al determinării pH s-a calculat presiunea parţială a bioxidului de carbon, pe baza ecuaţiei lui Henderson-Hasselbalch. Rezultatele au fost reprezentate sub formă de grafice cu coordonate triunghiulare, care indică valorile pH, bioxidului de carbon legat şi presiunii

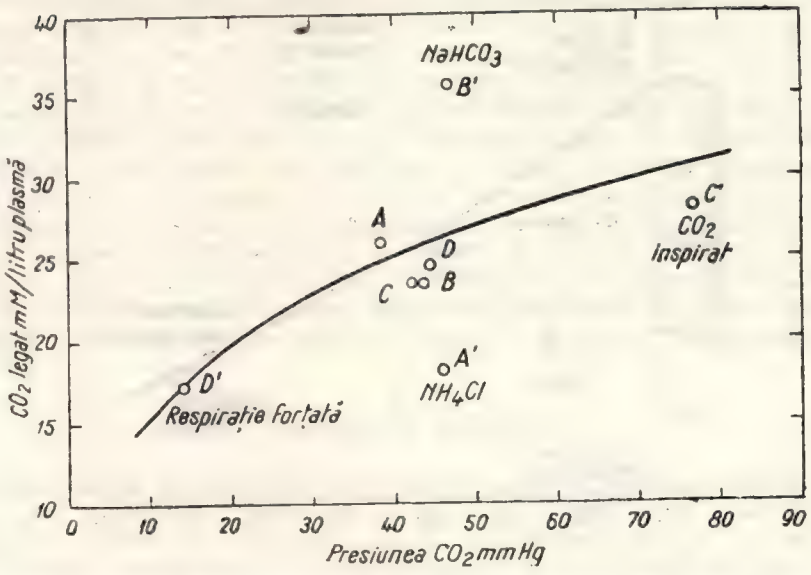


Fig. 316. — Devierea experimentală a echilibrului acidobazic la om. Curba — valorile medii acceptate pentru persoanele normale; *A* şi *A'* — valori pentru persoanele normale înainte şi după ingerarea de NH_4Cl; *B* şi *B'* — înainte şi după ingerarea de $NaHCO_3$; *C* şi *C'* — înainte şi după respiraţia de oxigen în sistem închis; *D* şi *D'* — înainte şi după respiraţia forţată. (Curba după Root în *Handbook of respiration*, P. L. Altman şi colab., ed. Philadelphia, W. B. Saunders, 1958. Date experimentale după Shock şi Hastings, *J. Biol. Chem.*, 1935, *112*: 239).

bioxidului de carbon în fiecare punct. Aceste rezultate se înscriu de-a lungul a patru trasee acidobazice primare, pentru cele patru tipuri de perturbare experimentală.

Caracterul general al acestor perturbări poate fi ilustrat prin diagramele care reprezintă numai două variabile în acelaşi moment. În fig. 316, bioxidul de carbon legat al plasmei este raportat la presiunea parţială a bioxidului de carbon. Curba reprezintă valorile normale [1] ale plasmei adevărate a sîngelui oxigenat, adică ale plasmei unui sînge care a fost modificat numai prin adăugarea sau eliminarea de bioxid de carbon, ca rezultat al echilibrării cu diverse amestecuri gazoase. Punctele *A*, *B*, *C* şi *D*, care reprezintă valori iniţiale pentru persoanele din experienţele lui Shock şi Hastings, sînt situate în apropierea acestei curbe şi imediat lîngă pre-

siunea obişnuită a bioxidului de carbon din sîngele arterial. Punctele cu semnul ' reprezintă valorile obţinute pentru aceleaşi persoane în momentul deplasării maxime. Punctul *A'* arată că ingestia de clorură de amoniu produce o scădere accentuată a bicarbonatului plasmatic, cu o mică modificare a presiunii bioxidului de carbon. (În alte experienţe, presiunea bioxidului de carbon nu a crescut, ci a rămas constantă în timpul deplasării, iar uneori a scăzut în timpul restabilirii.) Administrarea de bicarbonat de sodiu produce o creştere importantă a bioxidului de carbon legat *(B')*, însoţită de o mică modificare a presiunii bioxidului de carbon. Punctul *C'* arată că respiraţia de bioxid de carbon determină creşterea presiunii par-

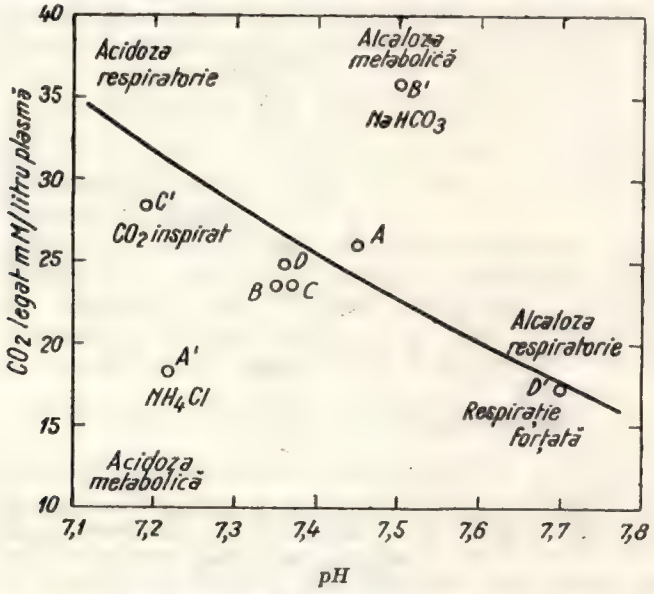


Fig. 317. — Devierea experimentală a echilibrului acidobazic la om; aceleaşi experienţe ca în fig. 316. *Curba* — valorile normale acceptate; *A* şi *A'* — înainte şi după NH_4Cl; *B* şi *B'* — înainte şi după $NaHCO_3$; *C* şi *C'* — înainte şi după respiraţie de oxigen în sistem închis; *D* şi *D'* — înainte şi după respiraţie forţată. (Curba după Root în *Handbook of respiration*, P. L. Altman şi colab., ed. Philadelphia, W. B. Saunders, 1958. Datele experimentale după Shock şi Hastings, *J. Biol. Chem.*, 1935, *112*: 239).

ţiale şi a bioxidului de carbon legat, de-a lungul unui traseu apropiat de curba normală, în timp ce *D'* arată că efectul exact invers era provocat prin respiraţia forţată.

În figura 317 sînt reprezentate rezultatele aceloraşi experienţe, pentru a se arăta că bioxidul de carbon legat este o funcţie a pH plasmatic. Din nou punctele iniţiale *A*, *B*, *C* şi *D* sînt foarte apropiate de curba normală. Punctul *A'* arată că ingerarea clorurii de amoniu a fost urmată de o scădere accentuată a pH, ca şi a bioxidului de carbon legat; punctul *B'* arată că administrarea de bicarbonat de sodiu a produs o creştere netă a pH, ca şi a bioxidului de carbon legat. Punctul *C'* arată că inspirarea de bioxid de carbon în exces a provocat o scădere a pH, cu o creştere a bioxidului de carbon legat, de-a lungul unui traseu paralel cu curba normală. Localizarea punctului *D'* denotă că respiraţia forţată a fost urmată de o creştere

importantă a pH, cu o scădere a bioxidului de carbon legat, de-a lungul unui traseu apropiat de curba normală.

În figurile 316 și 317, punctele *C'* și *D'*, care reprezintă datele privitoare la sîngele supus unor modificări respiratorii *in vivo*, sînt apropiate de curbele normale obținute în experiențele cu sînge *in vitro*. Asemenea stări de deviere, care au loc în caz de boală, sînt descrise sub denumirea de acidoză respiratorie sau exces de bioxid de carbon și alcaloză respiratorie sau deficit de bioxid de carbon. Prin contrast, punctele *A'* și *B'*, care reprezintă starea sîngelui după ingerarea unei sări generatoare de acid, respectiv a unei sări alcaline, se găsesc net dedesubtul, respectiv deasupra curbelor normale. Stările corespunzătoare de dezechilibru acidobazic, în caz de boală, sînt descrise ca acidoză metabolică sau deficit alcalin și alcaloză metabolică sau exces alcalin. Fiecare din aceste patru stări este cel mai bine identificată și caracterizată, cînd se cunosc două din cele trei variabile ale ecuației Henderson-Hasselbalch. Această cunoaștere necesită însă cel puțin două măsurători, de exemplu determinarea conținutului de bioxid de carbon total și a pH sanguin sau plasmatic. Dacă se determină conținutul de bioxid de carbon al sîngelui total, ca în procedeul Shock-Hastings [33], este de asemenea necesar să se măsoare hematocritul sau concentrația de hemoglobină, pentru a stabili echilibrul acidobazic al sîngelui. Tulburările acidobazice de tipuri mixte rezultă din compensarea fiziologică a tulburărilor primare. Evaluarea și clasificarea devierilor echilibrului acidobazic au fost discutate de Peters și Van Slyke [27], Singer și Hastings [35] și Davenport [9].

Proteinele sîngelui

Proprietățile hemoglobinei. Hemoglobina este o proteină ușor cristalizabilă, care conține fier și posedă proprietatea deosebită de a se combina rapid și reversibil cu oxigenul. Această proprietate utilă se pierde ușor, cînd proteina este uscată și supusă acțiunii unui agent oxidant sau chiar dacă este ținută în laborator; cele mai bune preparate cristaline posedă numai circa 95% din capacitatea de combinare cu oxigenul a unei cantități identice de hemoglobină din sîngele proaspăt. Cantitatea maximă de oxigen care se poate combina cu hemoglobina nativă se apropie de 401 ml pentru fiecare gram de fier conținut în hemoglobină, așa cum a arătat R. A. Peters (vezi Barcroft [2]). Deoarece greutatea atomică a fierului este 55,85, urmează că cantitatea de hemoglobină care conține 1 atom-gram de fier se poate combina cu $0{,}401 \times 55{,}85$ litri de oxigen; aceasta înseamnă 22,4 litri sau 1 mol. de gaz. Conținutul în fier al hemoglobinei umane (cristalizată, dializată și uscată pînă la greutate constantă, la 105°) este de 0,340%, după cum au arătat Bernhart și Skeggs [4]. Din aceste date rezultă că capacitatea de oxigenare a 1 g de hemoglobină este de 0,340% din 401 ml, sau 1,36 ml, iar greutatea hemoglobinei care conține 1 atom-gram de fier este 55,85/ 0,00340 sau 16 400 g. Această cantitate de hemoglobină (greutatea sa moleculară minimă) este reprezentată de obicei prin simbolul Hb, sau HHb, cînd caracterul acid al proteinei este pus în discuție *. Greutatea molecu-

* Conform unei comunicări recente (*Science*, 1958, *127*: 1376), o comisie internațională a recomandat ca conținutul în fier al hemoglobinei să fie considerat 0,338%; în consecință, greutatea de combinare este 16 520.

lară reală a hemoglobinei umane în soluţii apoase, aşa cum este determinată pe baza presiunii sale osmotice sau a studiului sedimentării sale în ultracentrifugă, este de aproximativ 66 000 ; această cifră arată că molecula conţine patru atomi de fier.

Combinarea oxigenului cu hemoglobina nu reprezintă o oxidare în sensul electrochimic ; studii asupra potenţialelor de oxido-reducere [8] au arătat că fierul din oxihemoglobină, ca şi cel din hemoglobina redusă (ferohemoglobină), este în stare feroasă. Există unele dovezi în sensul că sîngele normal conţine o mică parte din fierul său într-o formă care nu se poate combina cu oxigenul sau cu oxidul de carbon. Oxidarea adevărată a hemoglobinei prin reactivi chimici, cum este fericianura, are ca rezultat formarea unei substanţe brune, methemoglobina (ferihemoglobina), în care fierul este în stare ferică, iar capacitatea de legare a oxigenului este absentă. Dacă oxihemoglobina sau methemoglobina este redusă mai întîi prin ditionit de sodiu, denumit şi hidrosulfit ($Na_2S_2O_4$), atunci cantitatea maximă a oxidului de carbon care poate fi legată concordă cu conţinutul total de fier. Combinarea hemoglobinei cu oxidul de carbon, ca şi cu oxigenul este o reacţie reversibilă, dar afinitatea hemoglobinei pentru oxidul de carbon este aproximativ de 210 ori mai mare decît afinitatea sa pentru oxigen. Oxidul de carbon poate deci să deplaseze oxigenul din combinaţia sa cu hemoglobina, ceea ce explică faptul binecunoscut al intoxicaţiei cu oxid de carbon. În legătură cu aceasta putem menţiona că fiziologii care au experimentat pe ei înşişi au respirat cantităţi mici, minuţios măsurate, de oxid de carbon, fără să apară fenomene secundare ; acest procedeu a fost folosit în cadrul unei metode anterioare pentru evaluarea volumului sîngelui total.

Hemoglobina seamănă, prin natura sa amfoteră, cu alte proteine. Oxihemoglobina este izoelectrică la un pH de aproximativ 6,7, iar hemoglobina redusă la un pH de 6,8. Deoarece ambele valori sînt inferioare pH sîngelui circulant, hemoglobina *in vivo* este încărcată negativ sau este „combinată cu baza". Deşi nu pare probabil ca cele 32% din hemoglobina conţinută în eritrocite să fie în soluţie adevărată, hemoglobina poate fi considerată ca un anion coloidal mare al unei sări ionizate de potasiu. Valenţa acestui anion sau numărul de echivalenţi al „bazei legate" pe mol. de hemoglobină este variabil, mărindu-se în urma unei creşteri a pH sau a unei creşteri a gradului de oxigenare.

Hemoglobina poate fi scindată într-o fracţiune neproteică şi o proteină numită *globină*, care nu se combină cu oxigenul şi nu conţine fier. Globina are mai curînd un conţinut ridicat de histidină, un aminoacid bazic, şi un punct izoelectric alcalin, pH 8. Fracţiunea neproteică a hemoglobinei a fost numită *hematină redusă, hem redus* sau *ferohem ;* ea cuprinde tot fierul hemoglobinei. Denumirea de *hem* este folosită pentru a desemna o categorie de complexe feroporfirinice, care conţin porţiunile neproteice ale hemoglobinei, citocromul şi alţi derivaţi de origine animală sau vegetală. Natura legăturilor chimice care menţin atomul de fier în nucleul porfirinic al compuşilor hemului şi aceea a legăturilor care unesc ferohemul şi globina în hemoglobină au stîrnit interesul atît al cercetătorilor în domeniul chimiei fizicale, cît şi al celor din domeniul chimiei organice. Rezultă că fiecare atom de fier din hemoglobină este legat într-un mod oarecare cu alţi 6 atomi, ca în ionul de ferocianură. Aceşti atomi includ pe cei 4 atomi de azot ai structurii porfirinei şi pe unul din globină, probabil un azotimida-

zolic al histidinei. În hemoglobina redusă, grupa a 6-a poate fi un al doilea rest de histidină din globină; în oxihemoglobină, această grupă este oxigenul. Măsurători ale sensibilității magnetice [25] au arătat că hemoglobina redusă este intens paramagnetică, în timp ce sensibilitatea magnetică a oxihemoglobinei este nulă; se deduce de aici că legăturile cu fierul sînt electrostatice în prima substanță, dar covalente în cea de a doua. Această deosebire, în ce privește tipul de legătură, este asociată cu natura acidă mai puternică a oxihemoglobinei.

Deoarece hemoglobina și derivații săi au spectre de absorbție tipice și specifice, spectroscopul a reprezentat un instrument prețios pentru cercetarea acestor substanțe. Concentrația de hemoglobină din sînge se evaluează de obicei prin colorimetrie sau prin evaluarea comparativă a intensităților luminii transmise de soluții cunoscute și necunoscute. Colorimetria vizuală este mult perfecționată prin folosirea unui filtru de lumină adecvat (verde în acest caz), iar un colorimetru fotoelectric cu lumină monocromatică sau filtrată este și mai indicat. Un instrument de acest fel, oximetrul lui Millikan, face posibilă o apreciere a gradului de oxigenare a sîngelui circulant, cu ajutorul unei celule fotoelectrice care reacționează la lumina transmisă prin lobul urechii umane.

Proteinele plasmatice. Proteinele plasmatice au, din cauza presiunii lor coloidosmotice, un rol important în reglarea distribuției apei în organism; această presiune osmotică se datorește în mare măsură albuminelor [32]. Fibrinogenul și alte proteine, prezente în cantități mai mici, sînt responsabile pentru coagulabilitatea sîngelui. Anticorpii imunologici, care constituie un important mijloc de apărare a corpului împotriva bolii, sînt de natură proteică și sînt asociați cu unele din globulinele plasmei, și anume cu fracțiunea γ-globulinică.

Separarea clasică a proteinelor plasmatice era bazată pe precipitarea succesivă a diverselor fracțiuni, în cazul adăugirii unor cantități crescînde de sare. Fibrinogenul poate fi precipitat prin adăugarea la plasma oxalatată a unui volum egal de soluție de clorură de sodiu saturată sau a unei cantități de sulfat de amoniu saturat egală cu un sfert din volumul său. Globulinele pot fi precipitate din ser prin adăugarea unui volum egal de sulfat de amoniu saturat; dacă filtratul este saturat cu această sare, prin adăugarea unei cantități suficiente de sulfat de amoniu solid, atunci albuminele se precipită, iar ultimul filtrat nu mai conține proteine. Aceste separări nu sînt absolut nete și precise și nici măcar nu pot fi reproduse. dacă temperatura, pH și celelalte condiții nu sînt minuțios controlate.

Deși globulinele sînt considerate de obicei ca insolubile în apa chimic pură, dar solubile în soluții saline, o importantă fracțiune a globulinelor serice nu precipită în cazul îndepărtării sărurilor prin dializă. Aceste globuline cu solubilitate mai mare sînt denumite pseudoglobuline. Globulinele care pot fi precipitate prin dializă sau prin simplă diluare și acidificare a serului cu bioxid de carbon sînt denumite *euglobuline*. Au fost izolate și alte fracțiuni, prin adaptarea pH soluțiilor dializate pentru precipitarea izoelectrică; globulinele serice au puncte izoelectrice situate între pH 5 și pH 8,4 [41].

Albuminele serice au fost prima oară cristalizate din soluții saline apoase concentrate. Mai recent au fost folosite amestecuri etanol-apă, conținînd ioni în concentrații scăzute. Punctul izoelectric al albuminei serului uman nu este departe de pH 5.

Date utile cu privire la proteinele plasmatice au fost obținute prin electroforeza plasmei și a fracțiunilor sale. Se știe de mult că proteinele migrează într-un cîmp electric, dar fenomenul electroforezei nu a devenit utilizabil pentru caracterizarea cantitativă și pentru analiza amestecurilor proteice decît după ce tehnica a fost considerabil ameliorată de Tiselius [40]. Viteza electroforetică depinde, în primul rînd, de numărul sarcinilor transportate de către particule, iar diversele proteine pot fi de obicei mobilizate cu diferite viteze prin efectuarea experienței într-un mediu cu un pH adecvat. Cu ajutorul unor sisteme optice ingenioase este posibil să se obțină înregistrări fotografice, care arată nu numai mobilitatea diferiților constituenți dintr-o soluție de proteină, dar și cantitățile lor relative. În acest mod s-a constatat că componenta proteică cu cea mai mare mobilitate, din plasma umană, este albumina. În ordinea descrescîndă a mobilității, pe cele două locuri următoare se situează două fracțiuni globulinice desemnate α_1 și α_2. Acestea sînt urmate de β-globulină, fibrinogen și γ-globulină. Analiza electroforetică arată că albumina reprezintă aproximativ 53% din totalul proteinelor plasmatice [12]. Deoarece fibrinogenul constituie aproximativ 4% din total, restul globulinelor totalizează 43% și, pe această bază, raportul normal albumină/globulină poate fi redus la 1,2. Întrucît procedeul implică numai adăugarea unei soluții-tampon slab alcaline și trecerea unui curent electric slab, la o temperatură scăzută, este probabil că analiza electroforetică ne oferă o idee mai corectă asupra proteinelor existente în plasmă, decît orice altă metodă de precipitare. Proteinele plasmatice au fost separate și cu ajutorul electroforezei pe hîrtie de filtru umectată cu o soluție-tampon sau într-un bloc sau o coloană compactă de particule de amidon, fibre de celuloză sau alt material similar. Electroforeza într-un asemenea mediu de bază a fost denumită „electroforeză de zonă" [18].

Procedeele de precipitare elaborate de Cohn și colab. [7, 12] pentru fracționarea plasmei sanguine comportă utilizarea unor concentrații gradate de alcool la temperaturi scăzute, cu controlul atent al pH și al conținutului în săruri sau al valorii ionice. Metode modificate au fost încercate cu scopul de a menține globulele sanguine și proteinele mai aproape de „starea lor naturală". Astfel, de pildă, o precipitare care înainte necesita etanol 19% la pH 5,8, a fost efectuată cu ajutorul unei cantități mici de acetat de zinc, la pH 7 și fără alcool [41]. Soluția de proteină plasmatică stabilă care s-a obținut prin acest procedeu a putut fi eliberată de zinc cu ajutorul unei rășini schimbătoare de ioni; după o încălzire timp de 10 ore la 60°, ca precauție împotriva transmiterii virusurilor, soluția a putut fi conservată fără refrigerație [37].

Fracțiunile de proteine plasmatice umane care au fost utilizate în clinică conțin albumină, γ-globulină și fibrinogen. Albumina a fost injectată intravenos în vederea restabilirii volumului plasmatic la bolnavii în stare de șoc. Fracțiunea de γ-globulină obținută din plasma recoltată de la adulți normali conține anticorpi și din această cauză a fost administrată ca un mijloc de protecție temporară împotriva rujeolei. O altă globulină, care precipită parțial cu fracțiunea de fibrinogen, favorizează coagularea sîngelui la hemofilici. Spuma de fibrină impregnată cu o soluție de trombină este utilizată pentru hemostază în chirurgie, iar pelicule de fibrină au fost folosite cu succes în chirurgia creierului, ca un substituent temporar al durei mater [7, 12].

O lipoproteină cu o compoziţie definită a fost obţinută pentru prima oară în 1929 de către Macheboeuf, din serul de cal. De atunci s-au acumulat dovezi în sprijinul faptului că o mare parte din lipidele plasmei umane sînt combinate cu proteine. Folosind metodele lui Cohn pentru fracţionarea plasmei, Oncley [23, 41] şi alţii au constatat că două fracţiuni lipoproteice constituie aproximativ 10% din proteinele plasmatice. La examenul electroforetic ele au prezentat mobilitatea specifică a globulinelor α_1 şi β_1. α-lipoproteina era constituită în proporţie de aproximativ 40% din lipide, iar β-lipoproteina din aproximativ 75% lipide. Porţiunea lipidică era constituită din fosfolipide şi colesterol intens esterificat. Prin ultracentrifugare preparativă, fracţiunile lipoproteinice au fost separate din plasma în prealabil amestecată cu o soluţie salină de înaltă densitate, pentru a produce sedimentarea negativă a constituenţilor mai uşori. De Lalla şi Gofman [10] au cercetat ulterior aceste fracţiuni prin ultracentrifugare analitică. Prin analiza înregistrărilor obţinute în timpul sedimentării în această ultracentrifugă, aceşti cercetători au ajuns la concluzia că plasma posedă un spectru complet al lipoproteinelor de diverse densităţi. Gofman şi colab. au studiat posibilitatea existenţei unei legături între cantitatea de lipoproteine plasmatice prezente şi incidenţa aterosclerozei. Lipoproteinele separate prin ultracentrifugare preparativă au fost studiate de Bragdon şi colab. [5], care au determinat colesterolul liber şi total, fosforul lipidic, lipidele totale şi azotul proteic, în 4 fracţiuni. Funcţia lipoproteinelor în transportul acizilor graşi a fost reconsiderată de Fredrickson şi Gordon [13].

Greutatea specifică şi concentraţia proteinelor. Metoda clasică de evaluare a cantităţii de proteine plasmatice se bazează pe determinarea azotului total prin metoda Kjeldahl. După o uşoară corecţie pentru azotul neproteic, conţinutul de azot se înmulţeşte cu 6,25, deoarece proteinele plasmatice conţin aproximativ 16% azot. Întrucît determinarea după tehnica Kjeldahl este lentă, s-au utilizat frecvent, în scopuri clinice, metode asemănătoare care pot fi executate mai rapid. Moore şi Van Slyke au arătat, în 1930, că greutatea specifică a serului sau plasmei este în esenţă o funcţie liniară dreaptă a conţinutului său proteic. Greutatea specifică poate fi determinată cu o precizie adecvată lucrărilor clinice printr-o metodă extrem de simplă [28]. Se prepară o serie de soluţii de sulfat de cupru, cu diferenţe ale greutăţii specifice de 0,001, şi se lasă să cadă o picătură mică (nemăsurată) de plasmă într-o soluţie, de la o înălţime de aproximativ 1 cm, pe suprafaţa soluţiei. Picătura se observă timp de 15—20 de secunde, în decursul cărora ea rămîne intactă din cauza formării unei pelicule de proteinat de cupru. Dacă picătura continuă să cadă în acest timp, ea este mai grea decît etalonul; dacă se ridică, este mai uşoară. Greutatea specifică poate fi evaluată cu o precizie egală cu aproximativ 1/4 din diferenţa dintre soluţiile succesive de sulfat de cupru. Determinarea poate fi efectuată fără controlul temperaturii, deoarece coeficientul de expansiune al soluţiilor de sulfat de cupru se apropie de cel al plasmei. Concentraţia proteinei P, în grame la 100 ml, este dată de ecuaţia :

$$P = 373\ (G - 1{,}0070),$$

în care G reprezintă greutatea specifică a plasmei [43].

Acelaşi procedeu, cu soluţii de sulfat de cupru mai concentrate, poate fi utilizat pentru obţinerea greutăţii specifice a sîngelui total; iniţiatorii

acestei metode au arătat că, pe baza greutății specifice a sîngelui total și a plasmei acestuia, se pot calcula grafic valori aproximative ale hematocritului și concentrației hemoglobinei. Conform acestui studiu, greutatea specifică medie a probelor obținute de la 20 de bărbați normali a fost de 1,0269 pentru plasmă și 1,0595 pentru sînge. Hematocritul mediu a fost 46,9 la 100 de celule, în timp ce capacitatea de oxigenare a probelor sanguine a fost în medie de 21,6 vol.%. Aceste cifre corespund la 7,42 g proteine/100 ml plasmă, 15,9 g hemoglobină/100 ml sînge și 1,0964 pentru greutatea specifică medie a celulelor sîngelui normal.

Greutatea specifică a sîngelui și aceea a plasmei sau serului au servit ca orientare în tratamentul bolnavilor al căror volum sanguin a fost scăzut prin leziuni, de exemplu în șoc.

BIBLIOGRAFIE

1. ALTMAN P. L., GIBSON J. F. Jr., WANG C. C., DITTMER D. S. și GREBE R. M. — *Handbook of respiration*, Philadelphia, W. B. Saunders, 1958, XV, 403 p.
2. BARCROFT J. — *The respiratory function of the blood. Part. II Haemoglobin*, ed. a 2-a, Cambridge, Cambridge University Press, 1928, VIII, 200 p.
3. BATES R. G. — *Electronic pH determination*, New York, Jonh Willey & Sons, 1954, XIII, 331 p.
4. BERNHARDT F. W. și SKEGGS L. — *J. biol. Chem.*, 1943, *147* : 19.
5. BRAGDON J. H., HAVEL R. J. și BOYLE E. — *J. lab. clin. Med.*, 1956, *48* : 36.
6. CLARK W. M.— *Topics in clinical chemistry; a supplementary text for students of medicine*, ed. a 2-a, Baltimore, Williams & Wilkins Co., 1952, XVIII, 777 p.
7. COHN E. J. — *Amer. Scientist*, 1954, *33* : 61.
8. CONANT J. B. — *J. biol. Chem.*, 1923, *57* : 401.
9. DAVENPORT H. W. — *The ABC of acid-base chemistry*, rev. ed. Chicago, University of Chicago Press, 1958, 86 p.
10. DE LALLA O. F. și GOFMAN J. W. — *Meth. biochem. Anal.*, 1954, *1* : 459.
11. DONNAN F. G. — *Chem. Rev.*, 1924, *1* : 73.
12. EDSALL J. T. — *Advanc. Protein Chem.*, 1947, *3* : 383.
13. FREDRICKSON D. S. și GORDON R. S. Jr. — *Physiol. Rev.*, 1958, *38* : 585.
14. GILMAN A. și COWGILL G. R. — *Amer. J. Physiol.*, 1933, *104* : 476.
15. HENDERSON L. J. — *Blood. A study in general physiology*, New Haven, Yale University Press, 1928, XIX, 397 p.
16. HITCHCOCK D. I. — *Physiol. Rev.*, 1924, *4* : 505.
17. HITCHCOCK D. I. — *Physical chemistry for students of biology and medicine*, ed. a 4-a, Boston, Little, Brown & Co., 1953, 266 p.
18. KUNKEL H. G. — *Meth. biochem. Anal.*, 1954, *1* : 141.
19. LANDIS E. M. — *Physiol. Rev.*, 1934, *14* : 404.
20. LIFSON N. — *J. biol. Chem.*, 1944, *152* : 659.
21. LOEB J. — *Proteins and the theory of coloidal behavior*, ed. a 2-a, New York, McGraw-Hill Book Co., 1924, XIV, 380 p.
22. MESCHIA G., SETNIKAR I. — *J. gen. Physiol.*, 1958, *42* : 429.
23. ONCLEY J. L. — *Harvey Lect.*, 1954—1955, *50* : 71.
24. PARSONS T. R. — *J. Physiol.*, 1919, *53* : 42.
25. PAULING L. și CORYELL C. D. — *Proc. nat. Acad. Sci. (Wash.)*, 1936, *22* : 210.
26. PETERS J. P. — *Bodywater; the exchange of fluids in man*, Springfield, Ill., Charles C. Thomas, 1935, VIII, 405 p.
27. PETERS J. P., VAN SLYKE D. D. — *Quantitative clinical chemistry, Vol. 1, Interpretations*, Baltimore, Williams & Wilkins Co., 1931, XVI, 1 264 p.
28. PHILLIPS R. A., VAN SLYKE D. D., HAMILTON P. B., DOLE V. P., EMERSON K. Jr., ARCHIBALD R. M. — *J. biol. Chem.*, 1950, *183* : 305.
29. PITTS R. F., LOTSPEICH W. D., SCHIESS W. A., AYER J. L. — *J. clin. Invest.*, 1948, *27* : 48.

30. ROUGHTON F. J. W. — *Harvey Lect.*, 1943—44, *39* : 96.
31. ROUGHTON F. J. W. — Capitolul al 5-lea în *Handbook of respiratory physiology*, W. M. Boothby, ed. Randolph Foeld., Texas, USAF School of Aviation Medicine, 1954, IX, 189 p.
32. SCATCHARD G., BATCHELDER A. C., BROWN A. — *J. clin. Invest.*, 1944, *23* : 458.
33. SHOCK N. W. şi HASTINGS A. B. — *J. biol. Chem.*, 1934, *104* : 565.
34. SHOCK N. W. şi HASTINGS A. B. — *J. biol. Chem.*, 1935, *112* : 239.
35. SINGER R. B. şi HASTINGS A. B. — *Medicine (Baltimore)*, 1948, *27* : 223.
36. STARLING E. H. — *J. Physiol.*, 1896, *19* : 312.
37. SURGENOR D. M. — *Sci. Amer.*, 1954, *190* (2) : 54.
38. SVEDBERG T. — *Industr. Engng. Chem. (Anal. Ed.)*, 1938, *10* : 113.
39. TEORELL T. — *J. gen. Physiol.*, 1937, *21* : 107.
40. TISELIUS A. — *Harvey Lect.*, 1939—40, *35* : 37.
41. TULLIS V. L. ed. — *Blood cells and plasma proteins. Their state in nature*, New York, Academic Press Inc., 1953, XXI, 436 p.
42. VAN SLYKE D. D. — *Factors affecting the distribution of electrolytes water and gases in the animal body*, Philadelphia, J. B. Lippincott Co., 1926, VII, 62 p.
43. VAN SLYKE D. D., HILLER A., PHILLIPS R. A., HAMILTON P. B., DOLE V. P., ARCHIBALD R. M. şi EDER H. A. — *J. biol. Chem.*, 1950, *183* : 331.

Capitolul al 25-lea

Coagularea sîngelui

Rosemary Biggs

Fibrinogenul, trombina şi fibrina

Fibrinogenul
Deficienţa de fibrinogen
Trombina
Reacţia trombină-fibrinogen
Fibrina

Protrombina şi transformarea protrombinei în trombină

Protrombina şi teoria clasică
Factorul V
Factorul VII
Extractele tisulare şi factorii V şi VII
Timpul unistadial de protrombină şi măsurarea protrombinei
Deficienţa de protrombină
Deficienţa de factor V
Deficienţa de factor VII
Deficienţa de protrombină asociată cu deficienţa de factor VII
Deficienţa de vitamină K
Boala hemoragică a nou-născutului
Dicumarina
Factorul Stuart-Prower şi factorul X

Tromboplastina sanguină

Tulburările de coagulare determinate de formarea deficientă de tromboplastină
Hemofilia
Boala Christmas
Deficienţa de plachete (trombocitopenia)

Calciul şi coagularea sîngelui

Contactul cu suprafaţa şi coagularea

Defectul Hageman şi deficienţa de precursor al tromboplastinei plasmatice

Teoria coagulării şi testele funcţiei de coagulare

Inhibitorii naturali ai coagulării

Antitrombina
Heparina
Antitromboplastina
Boala hemoragică datorită anticoagulanţilor

Diverşi coagulanţi şi anticoagulanţi

Coagulanţi ai fibrinogenului
Stafilocoagulaza
Tripsina
Veninul de viperă Russell
Tripsina de soia

Coagularea excesivă

Coagularea sîngelui şi hemostaza

Coagularea sîngelui este rezultatul solidificării unei proteine plasmatice speciale, numită fibrinogen. Această modificare a fibrinogenului este singura modificare direct observabilă, care are loc în sînge în timpul procesului de coagulare; ea este însă, în mod cert, precedată de un lanţ lung de reacţii, care pot fi studiate numai prin efectul lor asupra coagulării finale a fibrinogenului. Cunoştinţele asupra unor importante stadii iniţiale nu sînt, prin urmare, obţinute în mod direct, ci prin deducţie, iar deseori ele se bazează mai mult pe interpretări şi opinii, decît pe fapte. Datorită acestui lucru, ciocnirile dintre concepţii sînt inevitabile. În această prezentare, o mare parte din lupta de idei este eliminată prin arătarea numai a unui singur punct de vedere. O astfel de metodă este în unele privinţe nesatisfăcătoare, dar ea este de neînlăturat în cazul cînd o problemă atît de complicată trebuie să fie expusă în mod succint şi clar. Dacă subiectul este cercetat mai adînc, foarte curînd ies la iveală opinii contradictorii. O altă dificultate provine din faptul că o mare parte din informaţiile asupra procesului normal de coagulare sînt obţinute din studiul unor bolnavi cu o coagulare anormală sau din examinarea unor fracţiuni de plasmă izolate din sînge. Este posibil ca fenomenele observate în cadrul experienţelor artificiale sau în sîngele bolnavilor să nu poată fi interpretate în mod simplu cu ajutorul termenilor utilizaţi în descrierea proceselor normale.

Avînd aceste dificultăţi prezente în minte, autoarea a încercat să descrie principalele substanţe interesate în procesul coagulării, precum şi reacţiile ipotetice în care acestea ar fi implicate. Ar fi logic ca substanţele şi reacţiile menţionate să fie descrise în ordinea în care apar, dar în practică acest lucru nu poate fi realizat din cauza metodei de studiu. Reacţiile iniţiale sînt foarte puţin înţelese, deoarece sînt învăluite de o negură de deducţii şi ipoteze. Informaţiile asupra procesului coagulării sînt cu atît mai reduse cu cît distanţa faţă de faza finală este mai mare; este necesar să urmărim aceste reacţii în ordinea inversă, începînd cu formarea cheagului — fenomen asupra căruia nu există nici o îndoială.

Fibrinogenul, trombina şi fibrina

Fibrinogenul. Fibrinogenul este o proteină plasmatică, care este coagulată de o enzimă specifică, trombina; această proteină este o globulină cu o greutate moleculară de aproximativ 400 000—500 000. Molecula de fibrogen este de 3—4 ori mai mare decît a altor proteine plasmatice şi are formă aciculară. Fibrinogenul este distrus prin încălzire la 47°C. El este precipitat din plasma umană prin saturarea pînă la o pătrime sau o treime cu sulfat de amoniu, de o soluţie-tampon molară de fosfaţi [17], de eter în proporţie de 11% la temperatura de 0°C [19] sau de alcool etilic în proporţie de 8 pînă la 10%, la temperatura de 0° pînă la —3°C, şi pH 7 [14]. Metodele de preparare a fibrinogenului din plasmă depind de utilizarea uneia dintre aceste proprietăţi de precipitare.

Deficienţa de fibrinogen. În sîngele normal, fibrinogenul se găseşte într-o concentraţie de 190—330 mg%. Acest nivel poate fi mai redus în bolile hepatice avansate; ca urmare a unor cercetări asupra intoxicării cu cloroform — care produce atît leziuni hepatice, cît şi o scădere a cantităţii de fibrinogen — s-a emis ipoteza că fibrinogenul se formează în

mod normal în ficat [54]. Uneori fibrinogenul se poate găsi în cantităţi anormal de mici sau poate lipsi cu desăvîrşire din sînge, ca un defect de constituţie. Bolnavii cu această anomalie au o tendinţă mai mult sau mai puţin gravă la sîngerare. La gravide se poate produce în timpul naşterii o stare hemoragică acută, asociată cu o diminuare a cantităţii de fibrinogen, în cazul cînd a avut loc mai înainte o hemoragie la nivelul placentei. Se consideră că substanţe coagulante pătrund din placentă în curentul sanguin şi determină coagularea fibrinogenului. În această situaţie, se crede că fibrina este depozitată în vase, iar sîngele extras prin puncţie venoasă este, din această cauză, sărac în fibrinogen [49]. O defibrinare similară se poate produce cu totul rar la bolnavii cu tumori canceroase întinse sau la aceia care au fost supuşi unor operaţii chirurgicale importante, în special asupra plămînilor. Cantitatea de fibrinogen din sînge poate creşte ca un răspuns nespecific la diferite infecţii, iar această creştere poate constitui un factor care să ducă la o viteză mărită de sedimentare a globulelor roşii.

Trombina. Trombina este un coagulant activ al fibrinogenului şi apare în sînge în timpul coagulării. Pe baza faptului că este precipitată de sulfatul de amoniu, Astrup şi Darling [1] au tras concluzia că trombina aparţine grupului albuminelor. Trombina este precipitată între pH 5,1 şi pH 3,4 ; ea este distrusă prin încălzire la 60°C. În sîngele normal, trombina se formează dintr-un precursor, protrombina ; factorii care reglează această reacţie vor fi discutaţi mai tîrziu. Trombina este preparată prin transformarea protrombinei ; cu cît protrombina utilizată este mai pură, cu atît trombina produsă va fi mai pură.

Reacţia trombină-fibrinogen. Cea mai importantă proprietate a trombinei este capacitatea ei de a coagula fibrinogenul. Această reacţie este studiată în mod obişnuit prin obţinerea unor soluţii relativ pure de fibrinogen şi trombină şi prin observarea vitezei cu care se produce coagularea, cînd cele două substanţe sînt amestecate. Prin această metodă s-a aflat că timpul de coagulare este invers proporţional cu concentraţia trombinei. Această relaţie este importantă pentru interpretarea metodelor de măsurare a protrombinei. Mulţi factori, ca de exemplu concentraţia fibrinogenului, pH, concentraţia salină şi presiunea coloidosmotică influenţează timpul de coagulare. S-au făcut multe cercetări cu privire la natura reacţiei trombină-fibrinogen. Rezultă că fibrina se formează din fibrinogen prin polimerizare progresivă. În fazele primare ale acestei reacţii, se separă din fibrinogen o „fibrinopeptidă" solubilă, probabil prin desfacerea legăturilor arginil-glicină din fibrinogen [25]. Fibrinogenul transformat (monomerul fibrinei) polimerizează apoi pentru a forma fibrina. În cheagul final, moleculele de fibrinogen transformat sînt unite prin legături primare şi secundare [16], [47].

Tăria unei soluţii de trombină poate fi măsurată prin timpul de coagulare pe care îl determină la o soluţie standard de fibrinogen, în condiţii precise de pH, concentraţie salină şi temperatură. Pe această cale, unităţile de trombină au putut fi definite în mod variat. Trombina poate fi utilizată fie singură, fie asociată cu preparate de fibrinogen sau fibrină în aplicări locale, pentru oprirea hemoragiilor. Această formă de hemostatic local s-a dovedit utilă în operaţiile pe nas, faringe şi ochi, precum şi în chirurgia plastică.

Fibrina. Atunci cînd se adaugă trombină la fibrinogen, stadiile de formare a fibrinei pot fi observate la microscopul electronic. S-a constatat că moleculele de fibrinogen se unesc „capăt la capăt", formînd fibrile

lungi ; mai tîrziu aceste fibrile se unesc în fascicule cu striații transversale regulate. Fibrinogenul și fibrina au în mare măsură aceiași componenți chimici importanți. Fibrina, formată în timpul coagulării plasmei, nu este solubilă în uree, pe cînd cea formată prin interacțiunea trombinei purificate și a fibrinogenului este solubilă. Această diferență este atribuită prezenței în plasmă a unui factor de stabilizare a fibrinei, care lipsește din fibrinogenul purificat [24].

Protrombina și transformarea protrombinei în trombină

Protrombina și teoria clasică. Protrombina este percursorul plasmatic al trombinei. Existența ei a fost mai întîi postulată, deoarece se observase că, în timp ce din serul proaspăt se putea izola un coagulant activ al fibrinogenului, din sîngele proaspăt total, necoagulat, nu se putea obține un astfel de coagulant [48]. Existența protrombinei a fost confirmată prin numeroase observații. Mellanby [32] a izolat din plasmă o substanță care, deși nu era ea însăși un coagulant, putea fi transformată într-un coagulant printr-o tratare adecvată. Izolarea din plasmă a protrombinei mai mult sau mai puțin pure a devenit în prezent o etapă frecvent utilizată în cercetarea coagulării sîngelui.

În plasma citratată sau oxalatată, protrombina este cu ușurință transformată în trombină. Cînd se adaugă $CaCl_2$, această transformare poate dura cinci—zece minute. Dacă un extract tisular, ca acela care provine din creier desicat prin acetonă, este prezent în același timp cu Ca, transformarea poate fi realizată în mai puțin de un minut. Prin urmare, extractele tisulare, menționate de obicei sub numele de tromboplastină, accelerează transformarea protrombinei în trombină, iar procesul de coagulare poate fi reprezentat sub formă de diagramă astfel :

Schema 1

$$\text{Protrombină} \xrightarrow[CaCl_2]{\text{Tromboplastină}} \text{Trombină}$$

$$\text{Fibrinogen} \xrightarrow{\text{Trombină}} \text{Fibrină}$$

Această schemă, în care sînt expuse reacțiile de coagulare, este deseori numită teoria clasică a coagulării ; ea a fost propusă de Schmidt [48] și sprijinită de Morawitz [33], precum și de multe lucrări experimentale efectuate în primii 40 de ani ai secolului nostru.

Factorul V. Teoria clasică — deși foarte rodnică, deoarece a dat naștere la numeroase experiențe — este considerată astăzi ca fiind incompletă. Primele îndoieli relativ la caracterul său adecvat au apărut atunci cînd s-a constatat că protrombina izolată din plasmă nu era transformată întotdeauna cu ușurință în trombină, în prezența tromboplastinei și a $CaCl_2$. Protrombina poate fi izolată prin precipitare din plasmă după semisaturarea cu sulfat de amoniu, prin diluție și acidificare la pH 5,3 și prin adsorbție pe diverși precipitați anorganici ca $BaSO_4$, $Ca_3(PO_4)_2$ și $Al(OH)_3$. Cînd este preparată prin precipitare, protrombina se transformă cu ușurință în trombină ; cînd este preparată prin adsorbție, ea nu se transformă tot atît de ușor

cu ajutorul $CaCl_2$ sau al $CaCl_2$ și al extractelor tisulare. Reiese că protrombina preparată prin adsorbție este lipsită de o anumită substanță, esențială pentru transformarea sa în trombină și care există în preparatele obținute prin alte metode. Această observație a fost făcută pentru prima dată de Nolf [34, 35, 36] care a denumit acest factor esențial „trombogen"; un termen nefericit ales, deoarece acesta a fost utilizat anterior de Morawitz [33] pentru protrombină. Observații similare au fost făcute de Ware și Seegers [52], care au numit substanța acceleratoare „globulină acceleratoare" (ac-globulină).

În anul 1943, Quick [45] a observat că protrombina din plasma oxalatată, care fusese în prealabil conservată, nu se transformă cu ușurință în trombină; el a sugerat că această incapacitate de formare a trombinei se datorește distrugerii unui factor „labil", care se găsește în plasma totală proaspătă.

În anul 1947, Owren [38] a publicat o dare de seamă foarte detaliată asupra unui bolnav care prezenta o tendință hemoragică datorită absenței unui anumit factor necesar în procesul de transformare a protrombinei în trombină; el l-a numit „factorul V". (Mai tîrziu, Owren a numit această substanță „proaccelerină", dar este preferabilă utilizarea termenului „factor V", deoarece el a emis ipoteza că, în timpul coagulării, „proaccelerina" se transformă în „accelerină", iar dovezile disponibile în sprijinul existenței acestei transformări nu sînt în întregime convingătoare).

Este clar că toți acești termeni: „trombogen", „ac-globulină", „factor labil", „factor V" și „proaccelerină" se referă la o singură substanță. Această substanță este instabilă, cînd este conservată, nu este adsorbită de precipitații anorganici și are o importanță esențială pentru transformarea rapidă a protrombinei în trombină în prezența extractelor tisulare și a $CaCl_2$. În procesul de coagulare a sîngelui normal, factorul V dispare și, în consecință, nu mai este prezent în ser; probabil că el se transformă într-o altă substanță.

Factorul VII. Pentru transformarea protrombinei în trombină în prezența extractelor tisulare și a $CaCl_2$ este necesar și o a doua substanță acceleratoare [22]. Această substanță este adsorbită împreună cu protrombina de către precipitații anorganici și este stabilă la conservare. De aceea activitatea acestui factor nu a fost inițial separată cu ușurință de aceea a protrombinei. Ca și în cazul factorului V, ceea ce a dus la un studiu complet al acestei substanțe a fost cercetarea unei anomalii de coagulare. Bolnavi de tromboză, tratați cu medicamente din grupul dicumarinei [3,3'-metilen-bis(4-hidroxicumarină)], aveau o tulburare de coagulare care a fost atribuită la început lipsei de protrombină. Dar acest defect poate fi corectat prin ser normal care nu conține protrombină (din cauză că întreaga cantitate de protrombină a fost transformată în trombină). Serul conține o substanță — numită „factor VII" de Koller și colab. [22] — care nu este consumată în timpul procesului coagulării; iar principala anomalie consecutivă tratamentului cu dicumarină este reducerea cantității disponibile de factor VII.

Factorul VII este probabil sinonim cu co-tromboplastina [31], cu acceleratorul transformării protrombinei serice [37] și cu proconvertina [39].

În rezumat, în afară de extractele tisulare și $CaCl_2$, în prezent se știe că sînt necesare încă două substanțe pentru transformarea rapidă a protrombinei în trombină. Aceste două substanțe, factorii V și VII, se deosebesc foarte mult unul de altul: factorul V este instabil la conservare,

nu este adsorbit de precipitații anorganici și este consumat în timpul coagulării; factorul VII este stabil la conservare, este adsorbit de precipitații anorganici și nu este consumat în timpul coagulării.

Extractele tisulare și factorii V și VII. Teoria coagulării este complicată acum prin existența a doi acceleratori ai transformării protrombinei, pentru care există mai multe moduri de acțiune. Acești acceleratori pot modifica protrombina în așa fel încît ea să fie cu mai multă ușurință activată de extractul tisular, sau extractul tisular însuși poate fi inactiv pînă la activarea lui de către acești factori. Din aceste două posibilități, cea de-a doua este mai probabilă. Dacă extractul de creier este incubat cu factorii V și VII, se formează o foarte puternică substanță transformatoare a protrombinei. Acest fapt este ilustrat în tabelul 13. Extractul

Tabelul 13

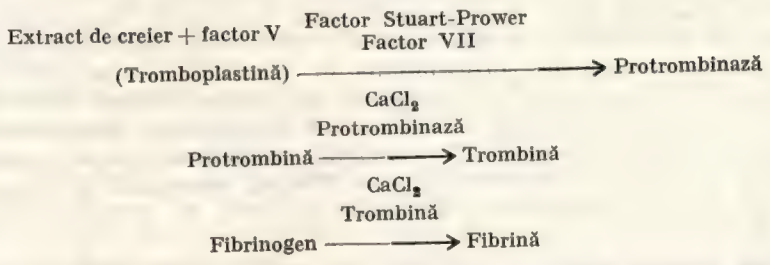
Reacția extractului de creier cu factorii V și VII

Extractul de creier și diferiți alți factori indicați în prima coloană sînt incubați la 37°C. La intervale de timp, se prelevează probe care sînt adăugate la amestecurile de protrombină și fibrinogen (coloana a II-a). În rubricile 3—7 sînt arătați timpii de coagulare, în secunde, după diferite perioade de incubație.

Amestecul de incubație	*Substratul*	*Timpul de incubație, în minute*				
		1	2	3	4	6
Creier și $CaCl_2$	Protrombină și fibrinogen	175	189	158	174	172
Creier, factor V, factor VII și $CaCl_2$	Protrombină și fibrinogen	13	11	10	10	11
Creier și $CaCl_2$	Fibrinogen, protrombină, factori V și VII	37	36	33	35	37

de creier împreună cu $CaCl_2$, adăugați la amestecul de protrombină și fibrinogen, posedă o capacitate de coagulare foarte slabă — indicată prin timpul lung de coagulare — deoarece extractul de creier singur are o capacitate redusă de transformare a protrombinei în trombină. Cînd extractul de creier este incubat împreună cu factorii V și VII și cu $CaCl_2$ substanța

Schema 2



transformatoare a protrombinei este foarte puternică, această putere fiind indicată prin timpii foarte scurți de coagulare. Cînd factorii V și VII sînt adăugați la protrombină și la fibrinogen, înainte de a se adăuga extract de creier, atunci timpii de coagulare sînt mai mari, reacția cu extractul de

creier producîndu-se în timpul coagulării substratului. Aceste rezultate sugerează că extractul de creier reacţionează cu substanţele acceleratoare. Prin urmare, teoria clasică a coagulării sîngelui trebuie să fie modificată în modul arătat mai sus în schema 2. Un factor adiţional, factorul Stuart-Prower, este inclus în această schemă pentru completare; acesta va fi prezentat mai tîrziu.

Cînd a fost conceput, termenul de „tromboplastină" indica extractele tisulare care erau considerate ca activatori direcţi ai protrombinei. Deoarece această ipoteză nu mai corespunde cu faptele observate, este necesar să formăm un nou termen pentru activatorul direct al protrombinei. S-a propus adoptarea, în acest scop, a termenului sugerat de Owren şi colab. [41], *protrombinază*. Deoarece termenul „tromboplastină" a fost utilizat în mod variat de diferiţi cercetători, s-a propus ca acest termen să fie folosit într-un mod oarecum mai general, spunîndu-se că o substanţă oarecare are o activitate tromboplastinică, dacă determină reducerea timpului de coagulare a plasmei normale recalcifiate. În conformitate cu această schemă, trebuie să remarcăm un tip caracteristic de activitate, de exemplu acela al tromboplastinei tisulare.

Timpul unistadial de protrombină şi măsurarea protrombinei. În anul 1935, înainte ca existenţa factorilor V şi VII să fie recunoscută unanim, Quick [43] a descris o metodă de măsurare cantitativă a protrombinei. Această metodă era foarte simplă şi s-a dovedit foarte utilă; este însă îndoielnic faptul că, prin ea, se măsoară totdeauna protrombina. În acest test, se amestecă 0,1 ml plasmă citratată sau oxalatată cu 0,1 ml extract de creier, iar amestecul este încălzit la 37°C. În continuare, se adaugă 0,1 ml $CaCl_2$ şi se declanşează un cronometru; timpul necesar pentru producerea coagulării este măsurat în acest mod. Testul a fost util, deoarece el arată că un număr de bolnavi au un timp de coagulare anormal. Dintre aceştia fac parte unele persoane cu diateză hemoragică ereditară sau constituţională, nou-născuţi, bolnavi cu icter obstructiv sau cu afecţiuni hepatice, precum şi bolnavi trataţi cu anticoagulante din grupul dicumarinei.

Acest test avea la bază presupunerea că extractul cerebral este activatorul direct — şi unic — al protrombinei. Dacă această presupunere ar fi adevărată, timpul de coagulare din acest test ar fi reglat exclusiv de cantitatea de protrombină prezentă. Actualmente este clar, totuşi, că nu se poate conta pe faptul că, prin acest test, se măsoară protrombina. Examinarea schemei 2 arată că, în prezenţa $CaCl_2$, adăugarea de extract de creier la plasma normală pune în mişcare o serie de reacţii. Mai întîi extractul reacţionează cu factorii V şi VII pentru a forma protrombinaza. După aceea protrombinaza transformă protrombina în trombină. Timpul de coagulare va depinde, în consecinţă, de cantitatea de protrombinază formată şi de viteza formării, precum şi de cantitatea de protrombină disponibilă pentru a fi transformată în trombină. Formarea tromboplastinei este reglată de cantităţile de factori V şi VII prezente. Timpul unistadial de protrombină este, prin urmare, influenţat de deficienţa de factor V, de factor VII sau de protrombină.

Cînd această tehnică a fost utilizată pentru prima oară s-a crezut că prin ea se obţine măsurarea protrombinei, iar bolnavii al căror sînge reacţiona în mod anormal la acest test erau consideraţi ca avînd o deficienţă de protrombină. Acum, toate aceste cazuri trebuie reconsiderate, pentru a se determina care din cei trei factori este implicat.

Deficienţa de protrombină. Lipsa de protrombină, asociată cu niveluri normale de factori V şi VII, este o tulburare foarte puţin comună. A fost descris un caz de deficienţă de protrombină fără complicaţii [2], iar uneori, în bolile hepatice, nivelul protrombinei poate fi scăzut cînd ceilalţi factori sînt normali. La majoritatea bolnavilor consideraţi iniţial ca avînd o lipsă de protrombină, atît cantitatea de protrombină, cît şi cea de factor VII, sînt reduse ; aceste stări vor fi discutate amănunţit mai jos.

Deficienţa de factor V. Există descrieri ale unui număr de bolnavi al căror sînge este lipsit de factorul V. Această boală dă naştere unei tendinţe grave de sîngerare, care poate fi prezentă încă de la naştere şi poate apărea şi la alţi membri ai familiei. În bolile hepatice grave, cantitatea de factor V poate fi redusă, iar în unele cazuri, infecţii grave — ca rujeola hemoragică sau scarlatina — pot fi asociate cu deficienţa de factor V. La unii bolnavi cu carcinom secundar avansat, cantitatea de factor V poate fi redusă [10].

Deficienţa de factor VII. O deficienţă izolată de factor VII este puţin comună. Există descrierea a 1—2 cazuri de bolnavi cu diateză hemoragică încă din prima copilărie şi cu deficienţă de factor VII [10].

Deficienţa de protrombină asociată cu deficienţa de factor VII. Cel mai comun tip de anomalie îl constituie deficienţa concomitentă de protrombină şi de factor VII.

Deficienţa de vitamină K. Înainte de a se utiliza larg tehnica unistadială a lui Quick, a fost cercetată o boală hemoragică la puii de găină hrăniţi cu diete purificate. S-a descoperit că această stare era vindecată prin alimentarea cu legume crude. Substanţa curativă nu era totuşi vitamina C, deoarece substanţa curativă era eliminată prin extracţia din dietă cu ajutorul liposolvenţilor. O serie strălucită de experienţe a dus la izolarea unei substanţe liposolubile, numită vitamina K. S-a constatat că un număr de substanţe sintetice, avînd o structură similară cu 2-metil-3-hidroxi-1,4-naftochinona, pot împiedica apariţia acestei boli la pui, deşi ele sînt întrucîtva mai puţin eficace decît substanţa extrasă din sursele sale naturale.

Deficienţa de vitamină K poate apărea la bolnavii care au o capacitate redusă de absorbţie a grăsimilor, precum şi la bolnavii de icter sau steatoree. La aceştia, timpul unistadial de protrombină este prelungit şi se poate dezvolta o diateză hemoragică. Tendinţa hemoragică este contracarată şi timpul unistadial de protrombină este redus la normal prin administrarea de vitamină K. O analiză minuţioasă a tulburării de coagulare la aceşti bolnavi a arătat că există o deficienţă atît de protrombină, cît şi de factor VII.

Boala hemoragică a nou-născutului. Înainte de descoperirea vitaminei K, la aproximativ unul din patru sute de nou-născuţi a fost observată o tendinţă hemoragică. Sîngerarea apărea în a treia sau a patra zi a vieţii. Timpul unistadial de protrombină la nou-născuţi este adesea normal la naştere, dar timpul de coagulare determinat prin această tehnică este mai lung în timpul primei săptămîni a vieţii. Se crede că vitamina K se formează în mod normal în intestin, ca rezultat al acţiunii enzimelor bacteriene asupra alimentelor ingerate şi că la nou-născut această capacitate de a sintetiza vitamina K este deficitară. La naştere, cantităţile de protrombină şi de factor VII sînt cu puţin mai mici decît cele observate la indivizii mai avansaţi în vîrstă. Nivelurile acestor substanţe coboară în timpul primei

săptămîni de viață, exceptînd cazul că se administrează vitamina K, procedeu care previne scăderea menționată.

Dicumarina. Cercetările asupra cauzelor unei boli hemoragice a vitelor canadiene au indicat o implicație a hrănirii cu fîn de trifoi *(Melilotus)* alterat; s-a descoperit că boala poate fi atribuită dezvoltării în fîn a unui anumit derivat al cumarinei. Această substanță a fost identificată ca fiind 3,3'-metilen-bis(4-hidroxicumarină), denumită și „dicumarină", sau „dicumarol" [23]. Ea poate fi preparată sintetic, iar dacă este administrată animalelor pe cale bucală, provoacă sîngerare. Tendința la sîngerare este asociată cu un timp unistadial de protrombină prelungit, care, la rîndul lui, este provocat de o scădere netă a nivelului factorului VII și de o reducere mai mică a cantității de protrombină din sînge.

Această substanță sau derivații ei chimici, ca de exemplu tromexanul [bis-3,3'-(4-hidroxicumarinil) acetat de etil], sau substanțe cu acțiune fiziologică similară, ca dindevanul (fenilindandiona) sînt deseori administrate bolnavilor care suferă de coagulare intravasculară, pentru a produce scăderea coagulabilității sîngelui. La bolnavii care au trombi în arterele coronare, tratamentul este fără îndoială folositor, deoarece reduce mortalitatea acestor bolnavi cu aproximativ 50% [10, 56]. Pentru scopurile terapeutice, dozarea este controlată prin măsurarea nivelului testului unistadial al protrombinei și prin menținerea acestui nivel între limite precise, prin modificarea dozei de medicament. Acest control este esențial pentru un tratament corect, deoarece cantitatea necesară variază mult de la un bolnav la altul, iar supradozarea poate da naștere la o sîngerare serioasă.

Administrarea de preparate sintetice hidrosolubile de vitamină K la bolnavii care au primit o supradoză de dicumarină este relativ ineficace. Hemoragia nu este oprită rapid și nici timpul unistadial de coagulare nu revine repede la normal. Este evident că, din anumite cauze necunoscute, substanța liposolubilă extrasă din sursele sale naturale (numită „vitamina K_1") este mult mai eficace decît compușii sintetici, în acțiunea de corectare a tendinței hemoragice provocată de acest grup de medicamente.

Factorul Stuart-Prower și factorul X [50]. S-a constatat că unii bolnavi, a căror plasmă are un timp unistadial de protrombină prelungit, sînt lipsiți de un factor care se deosebește atît de factorul V, cît și de factorul VII. Acest element adițional a fost numit *factorul Stuart* și *factorul Prower.* Este cert, totuși, că este implicat un singur factor, acesta putînd fi numit factorul *Stuart-Prower.* Bolnavii cu deficiență de vitamină K, precum și cei tratați cu medicamente din grupul dicumarolului pot, de asemenea, să prezinte o deficiență de factor Stuart-Prower, pe lîngă deficiența de factor VII. Tot astfel s-a spus că sîngele bolnavilor cu deficiență de vitamină K și al acelora tratați cu medicamente din grupul dicumarolului este lipsit de *factorul X.* Este posibil ca factorul Stuart-Prower și factorul X să fie identici; în prezent, cei doi termeni sînt considerați cu fiind sinonimi și utilizați ca atare.

Tromboplastina sanguină

Pînă acum a fost discutată desfășurarea activității de coagulare prin contribuția extractelor tisulare. Acesta este un sistem artificial, deoarece coagularea normală nu poate fi atribuită apariției în sînge a unui extract

salin de creier deshidratat. Este posibil ca o substanţă analogă acestor extracte tisulare să apară în fazele primare ale coagulării, în procesul normal de coagulare, iar acum este necesar să examinăm originea acestei substanţe. Ea este menţionată sub numele de *tromboplastină sanguină*, deoarece nu există pînă astăzi experienţe asupra modului de acţiune a coagulantului final format în sînge.

Sîngele colectat cu grijă, pentru a se evita contactul cu extractele tisulare, se va coagula în mod ferm în 5—10 minute, dacă este pus într-un tub de sticlă. Prin urmare, ar rezulta că toţi reactivii necesari producerii tromboplastinei trebuie să se găsească în sîngele total — şi deci în sîngele total trebuie să fie căutaţi aceşti agenţi. Această cercetare nu este uşoară, deoarece — aşa cum s-a subliniat mai înainte — stadiile iniţiale ale coagulării nu pot fi studiate decît prin efectul lor asupra formării fibrinei şi, deci, observaţiile asupra stadiilor menţionate trebuie să fie foarte indirecte.

Cînd se pune sînge total într-un tub de sticlă, timpul de coagulare (5—10 minute) este cu mult mai mare decît timpul de coagulare al aceluiaşi sînge în care s-a adăugat extract de creier (12—15 secunde). Această diferenţă indică, fie că tromboplastina sanguină este foarte slabă în comparaţie cu aceea formată din extractele tisulare, fie că apariţia tromboplastinei sanguine este precedată de o reacţie sau o serie de reacţii care necesită timp. Distincţia dintre aceste posibilităţi poate fi făcută extrem de uşor. Dacă sîngele total normal este pus într-un tub de sticlă, procesul formării trombinei poate fi urmărit prin prelevarea de probe la anumite intervale şi adăugarea acestora la fibrinogen. Atunci cînd se face această operaţie, se constată că există un interval de 3—5 minute, în care nu poate fi descoperită nici o urmă de trombină ; după acest interval de timp apar primele fire de fibrină ; dar imediat după producerea acestora, urmează brusc o generare explozivă de trombină [28]. Acest mod de formare a trombinei sugerează că, în timpul coagulării sîngelui normal, se formează o tromboplastină puternică, dar şi că, pentru formarea ei, sînt necesare cîteva minute. Dacă tromboplastina sanguină ar fi slabă, ar fi de aşteptat un nivel scăzut de formare a trombinei de-a lungul unei perioade considerabile de timp.

În cazul cînd în sînge se formează o tromboplastină puternică, următorul pas constă în a determina factorii necesari formării ei. Doi dintre aceşti factori au fost precizaţi prin lucrările lui Quick [46], Brinkhous [12] şi ale altora. Aceşti autori au descoperit că bolnavii hemofilici, şi cei din al căror sînge lipsesc plachetele, au o capacitate scăzută de formare a tromboplastinei. Sîngele hemofilic este lipsit de o substanţă, prezentă în sîngele normal, care a fost numită *globulină antihemofilică* sau „factor VIII". În acest fel s-a stabilit că globulina antihemofilică şi plachetele sînt componenţi ai tromboplastinei. S-a sugerat că factorii V şi VII ar fi, de asemenea, componenţi posibili, deoarece ambele aceste substanţe sînt necesare pentru formarea tromboplastinei complete din extracte de creier.

Aceşti 4 factori — plachetele, globulina antihemofilică şi factorii V şi VII — pot fi obţinuţi cu multă uşurinţă din sîngele normal. Plachetele pot fi preparate prin centrifugarea lentă a sîngelui citratat, pentru a se obţine o plasmă care să conţină plachete. În timpul centrifugării rapide a acestei plasme, plachetele sînt depozitate şi pot fi eliberate din plasmă prin spălare repetată şi centrifugare. Globulina antihemofilică şi factorul V pot fi preparaţi prin tratarea plasmei, din care au fost înlăturate plachetele, cu o substanţă adsorbantă anorganică, ca de exemplu $Al(OH)_3$, care

înlătură protrombina și factorul VII, dar nu îndepărtează factorul V sau globulina antihemolitică. Acești doi factori pot fi separați din plasma tratată cu $Al(OH)_3$ prin precipitare cu $(NH_4)_2SO_4$. Factorul VII poate fi furnizat de serul normal, care nu conține cantități apreciabile de protrombină, de globulină antihemofilică sau de factor V, fiindcă toți acești factori sînt consumați în procesul coagulării normale. Dacă cei 4 reactivi și $CaCl_2$ sînt amestecați într-un tub, în amestec se dezvoltă o tromboplastină puternică [6]. Nu se formează trombină, deoarece protrombina este absentă în reactivi. Prezența tromboplastinei poate fi detectată prin prelevarea de probe din amestec și adăugarea acestora, împreună cu $CaCl_2$, la un amestec de protrombină și fibrinogen sau la plasmă. În tabelul 14 este ilustrată o experiență care demonstrează formarea tromboplastinei. În această experiență, la intervale de unul sau două minute, s-au prelevat probe de 0,1 ml din amestecul care formează tromboplastina și s-au adăugat împreună cu 0,1 ml de $CaCl_2$ la 0,2 ml dintr-un amestec de părți egale de protrombină și fibrinogen. Au fost înregistrați timpii de coagulare a amestecurilor de protrombină și fibrinogen. Reducerea progresivă a timpilor de coagulare observați este o indicație a formării tromboplastinei în amestec. Plasma citratată normală poate fi utilizată de asemenea ca un sistem de testare, pentru a înlocui amestecul de fibrinogen și protrombină. În acest mod se poate urmări formarea tromboplastinei din reactivi normali ai sîngelui, iar această metodă, numită „testul generării de tromboplastină" [5], poate fi utilizată la detectarea anomaliilor de formare a tromboplastinei la anumiți bolnavi. Această experiență arată că formarea tromboplastinei din componenții săi este o reacție care necesită timp.

Tabelul 14

Formarea tromboplastinei sanguine

Părți egale din reactivii indicați în coloana 1 sînt incubate la temperatura de 37°C. La intervale de timp determinate, probe din acest amestec sînt adăugate, împreună cu $CaCl_2$, la amestecul indicat în coloana 2. Timpul de coagulare în secunde, după diferite perioade de incubație, este arătat în coloanele 3—7.

Amestecul incubat	*Substratul*	*Timpul de incubație, în minute*				
		1	2	3	4	6
Plasmă tratată cu $Al(OH)_3$ Ser	Protrombină, fibrinogen și $CaCl_2$	130	43	13	10	10
Plachete $CaCl_2$	Plasmă și $CaCl_2$	73	48	18	10	9

Tulburările de coagulare determinate de formarea deficientă de tromboplastină. *Hemofilia.* Hemofilia este o boală gravă hemoragică, care afectează în mod obișnuit pe bărbați; ea este moștenită ca o caracteristică recesivă legată de sex. Un arbore genealogic tipic este prezentat în fig. 318. Bolnavii prezintă fenomene hemoragice încă din prima copilărie, iar la adolescență sînt adeseori infirmi datorită efectelor vătămătoare ale hemoragiilor repetate din articulații. Anomalia de coagulare din hemofilie poate fi detectată prin diferite teste de laborator; timpul de

coagulare a sîngelui total este prelungit, iar rezultatele testului generării de tromboplastină sînt anormale, atunci cînd plasma normală, tratată cu $Al(OH)_3$, este înlocuită cu plasma bolnavului.

Dacă se adaugă sînge normal la sîngele hemofilic, *in vitro*, anomalia de coagulare este corectată, substanța corectivă fiind globulina antihemofilică. Această substanță este instabilă la conservare. Singurul tratament eficace al hemofiliei este transfuzia de sînge, fiind necesare, de obicei, foarte mari cantități pentru a combate sîngerarea. Încercările de a prepara globulină antihemofilică purificată din sîngele uman au avut un oarecare succes [11, 20], dar sînt disponibile numai cantități foarte mici din această substanță. O globulină antihemofilică foarte activă poate fi preparată din sîngele de bou și porc [2, 3], iar prin utilizarea acestor preparate se pot efectua intervenții chirurgicale la bolnavii hemofilici [29]. Materialul

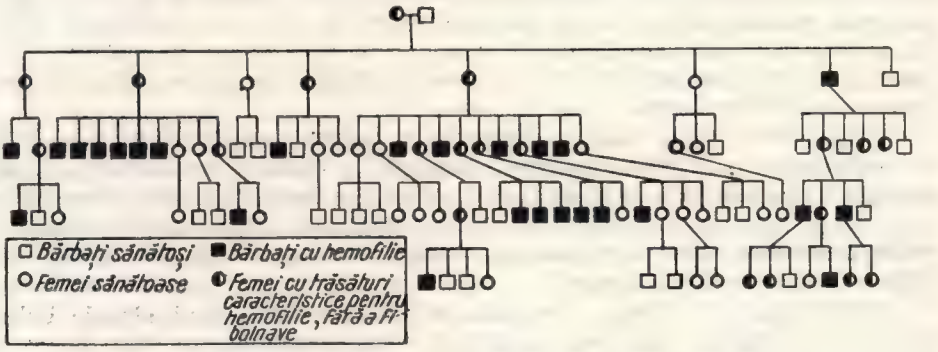


Fig. 318. — Transmiterea ereditară a hemofiliei.

animal este totuși antigenic, iar în prezent este utilizat numai cînd viața bolnavului este în pericol.

Boala Christmas. Uneori, atunci cînd se amestecă probele de sînge de la doi bolnavi cu simptome certe de hemofilie, amestecul are un timp de coagulare normal [9]. Este evident că cei doi bolnavi sînt lipsiți de substanțe diferite. Un studiu mai minuțios al acestui fenomen a arătat că bolnavii considerați ca hemofilici pe baza probelor clinice și genetice, ca și pe baza testelor curente de laborator, pot fi împărțiți în două grupe. Prima grupă este caracterizată prin lipsa globulinei antihemofilice, iar despre bolnavii din această grupă se poate spune că au hemofilie; grupa a doua este caracterizată prin lipsa unei substanțe cu totul diferite. Această ultimă substanță se deosebește de globulina antihemofilică prin aceea că este adsorbită de $Al(OH)_3$, este precipitată într-o fracțiune plasmatică diferită și se găsește în serul normal. Acest nou factor a fost numit *factorul Christmas* (după primul bolnav examinat, al cărui nume era Christmas) sau factorul IX. Termenul de „component al tromboplastinei plasmatice", utilizat de White și colab. [55], se referă la aceeași substanță.

Recunoașterea existenței factorului Christmas a pus problema numărului de factori necesari pentru formarea tromboplastinei sanguine. Factorii postulați pînă acum au fost: globulina antihemofilică, factorul V, factorul VII, plachetele și clorura de calciu. Studiul bolii Christmas a arătat în mod clar că factorul Christmas este un component esențial al tromboplastinei sanguine. Concepția originală că factorul VII era de ase-

menea necesar, era bazată pe observaţia că bolnavii trataţi cu medicamente de tipul dicumarolului (şi care, prin urmare, erau lipsiţi de factorul VII) au o slabă activitate serică în cadrul testului generării de tromboplastină. În epoca elaborării ipotezei originale menţionate, nu era recunoscută prezenţa în ser a altor substanţe active. Studierea din nou a serului bolnavilor, cărora li s-au administrat aceste medicamente, a arătat că, în afară de deficienţa de factor VII, se constată şi o diminuare a cantităţilor de factor Christmas şi factor Stuart-Prower. Cercetarea sîngelui bolnavilor, la care deficienţa de factor VII avea caracterul unei tulburări congenitale izolate, a arătat că la aceştia formarea tromboplastinei sanguine era complet normală, pe cînd cercetarea bolnavilor cu deficienţă de factor Stuart-Prower a scos la iveală o anomalie în formarea tromboplastinei sanguine. Astfel, în acest stadiu, a fost necesar ca factorul VII să fie îndepărtat din tabelul substanţelor care formează tromboplastina sanguină şi să fie înlocuit prin factorii Christmas şi Stuart-Prower. Nu se cunoaşte modul exact de acţiune al factorului Stuart-Prower; el a fost inclus în schema 3 în poziţia cea mai logică. Pentru rezolvarea acestei probleme sînt necesare însă cercetări ulterioare.

Boala Christmas este probabil mai puţin comună decît hemofilia. Dintr-un număr de 187 de bolnavi examinaţi la Oxford, consideraţi ca fiind hemofilici, numai 20 s-au dovedit a fi atinşi de boala Christmas. Deosebirea dintre cele două stări prezintă un interes mai mult decît teoretic, deoarece preparatele care au o activitate globulinică antihemofilică vor fi ineficace în tratamentul bolii Christmas.

Deficienţa de plachete (trombocitopenia). Atunci cînd sîngele bolnavilor cu un număr redus de plachete se coagulează într-un tub de sticlă, timpul de coagulare este în mod obişnuit normal, deşi după coagulare rămîne în ser un surplus anormal de protrombină. Dacă se urmăreşte dezvoltarea procesului de formare a protrombinei în plasma cu deficienţă de plachete, se constată că s-a format o cantitate redusă de trombină, dar că formarea trombinei nu este întîrziată. În sistemul artificial, plachetele au o importanţă esenţială pentru formarea tromboplastinei. Aceste rezultate sugerează că plachetele reglează cantitatea de tromboplastină formată, dar au o influenţă minimă asupra vitezei de formare a acesteia. Experienţele în care au fost utilizate fracţiunile de cefalină brută ale extractului de creier au arătat că acestea pot înlocui plachetele în testul generării de tromboplastină. Prin urmare, factorul activ al plachetelor este probabil o fosfolipidă. Încercările de a identifica o singură fosfolipidă specifică, cu activitate trombocitară, au dat pînă în prezent nastere la confuzii.

În lipsa plachetelor sanguine, cheagul format nu se retractă dinspre pereţii tubului şi nu eliberează ser, aşa cum face cheagul normal. Este probabil că mecanismul normal al retracţiei cheagului constituie rezultatul, în special, al unei activităţi vitale a plachetelor, care sînt încorporate în cheag în timpul formării fibrinei şi tind, după aceea, să se aglutineze. În timpul aglutinării, filamentele de fibrină de care sînt ataşate plachetele sînt apropiate între ele în mod forţat [13].

În multe cazuri de trombocitopenie, vasele capilare nu se contractă în mod normal, atunci cînd sînt lezate. Această anomalie duce la o sîngerare prelungită în cazul unor leziuni de mică importanţă. Această incapacitate a funcţiei capilare nu pare să aibă vreo legătură cu anomalia de coagulare datorită deficienţei trombocitare.

Calciul și coagularea sîngelui

Calciul ionizat este necesar în cel puțin trei din reacțiile care preced formarea trombinei. Aceasta explică binecunoscuta eficacitate anticoagulantă a agenților decalcificanți, ca de exemplu citrații sau oxalații. Se consideră că diferitele proteine plasmatice adsorb calciul și că acesta poate acționa prin menținerea unei sarcini superficiale optime pentru interacțiunea lor [26].

Contactul cu suprafața și coagularea

În mod obișnuit, coagularea este în mare măsură întîrziată, dacă sîngele se găsește în contact cu o suprafață ca endoteliul vascular, siliconul, lustroidul sau parafina. Pe de altă parte, în eprubete coagularea se produce în mod prompt. Este rațională presupunerea că, în sînge, există o anumită sau anumite substanțe inactive, care sînt activate prin contactul cu suprafețe adecvate. Experiențele au sugerat că atît factorul Christmas, cît și plachetele sînt modificate — într-un anumit fel — prin contactul cu sticla [7]. Pare probabil ca stimulul natural al coagulării să fie această expunere la un contact cu o suprafață anormală, cum ar fi cea determinată prin lezarea endoteliului sau a altor țesuturi.

Defectul Hageman și deficiența de precursor al tromboplastinei plasmatice. Mecanismul prin care poate opera activarea de contact a fost studiat în legătură cu două defecte de coagulare, cunoscute sub numele de *defectul Hageman* și *deficiența de precursor al tromboplastinei plasmatice (P.T.P.)*. Defectul Hageman este o anomalie de coagulare, în care sîngele se coagulează foarte slab în eprubete de sticlă și dă rezultate anormale în diferite alte teste de laborator. El nu prezintă importanță clinică, deoarece bolnavii cu această anomalie nu au, de obicei, tendință la sîngerare. Din fericire, în activitatea normală de laborator nu se produc confuzii, datorită faptului că aceste cazuri se întîlnesc extrem de rar. Cercetările au arătat că sîngele acestor bolnavi este lipsit de capacitatea de a fi activat prin contactul cu sticla. Trebuie să presupunem că, în organism, reacția de contact este produsă printr-un alt mecanism și că aceasta explică faptul că acești bolnavi nu prezintă afecțiuni clinice.

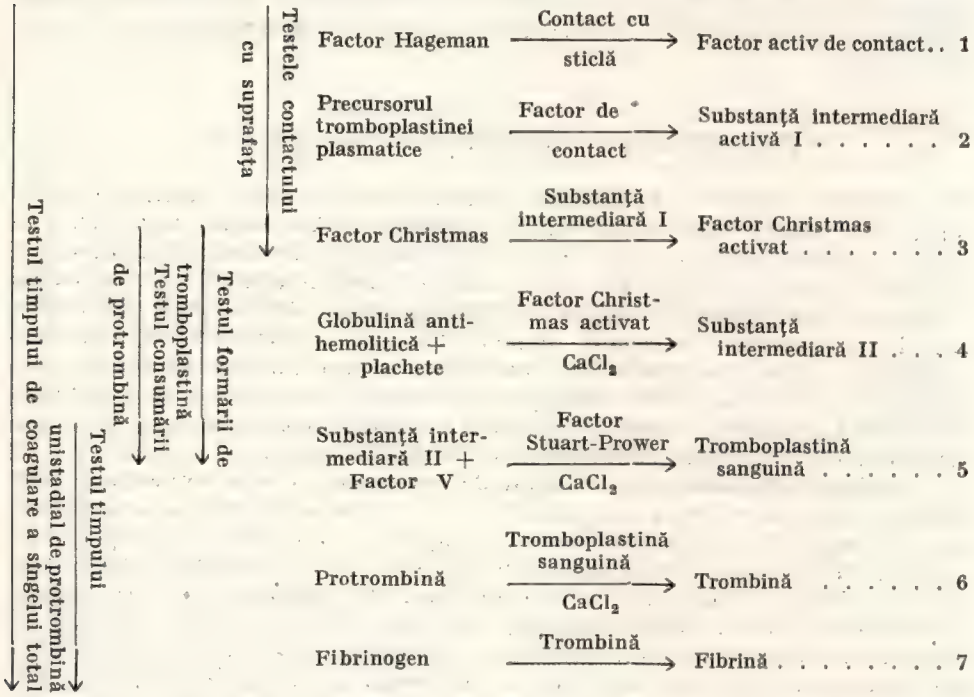
Deficiența de precursor al tromboplastinei plasmatice dă naștere unei boli care nu se deosebește prea mult de hemofilia ușoară; dar de această boală pot fi afectate și femeile. Factorul deficient pare să fie interesat în fazele precoce ale coagulării; acesta ar putea fi factorul asupra căruia acționează factorul de contact. Substanța produsă prin interacțiunea factorilor Hageman și P.T.P. determină probabil activarea factorului Christmas dintr-un precursor inactiv.

Teoria coagulării și testele funcției de coagulare

Schema 3, relativă la coagularea sîngelui, este o schemă a formării tromboplastinei sanguine. Această schemă nu poate fi coordonată în mod exact cu schema 2 relativă la tromboplastina tisulară, deoarece factorul VII este necesar pentru formarea protrombinazei, dar nu și pentru formarea tromboplastinei sanguine. Trebuie recunoscut faptul că această

schemă este în întregime ipotetică ; ea serveşte numai ca metodă de reprezentare vizuală a numeroşilor factori probabili şi ca o bază pentru experienţe ulterioare.

Schema 3



Unele teste ale funcţiei de coagulare, precum şi fazele din procesul coagulării, pe care le înregistrează, sînt indicate, de asemenea, în schema 3. În testul timpului de coagulare a sîngelui total se pune într-o eprubetă

Rezultatele testului unistadial de protrombină şi al generă

Tehnica	*Sursa componenţilor tromboplastinei*		
Timpul unistadial de protrombină			
Testul formării de tromboplastină	Plasmă adsorbită *	Ser	Plachete
	Bolnav	Normal	Normal
	Normal	Bolnav	Normal

* Plasmă tratată cu $Al(OH)_3$

o anume cantitate de sînge şi se înregistrează timpul care se scurge pînă la solidificare. Această metodă este un test brut al funcţiei totale de coagulare şi dă rezultate anormale, în cazul cînd un stadiu oarecare al procesului de coagulare este destul de deficient. Din păcate, acesta nu este un test sensibil. De exemplu, bolnavii hemofilici, pot fi lipsiţi aproape în întregime de globulină antihemofilică, iar timpul de coagulare la aceştia este prelungit. Adăugarea de globulină antihemofilică în proporţie de 1—2% poate reduce timpul de coagulare aproape la normal. De asemenea tratamentul cu oricare medicament din grupul dicumarinei împiedică în mod efectiv mecanismul de coagulare şi, totuşi, timpul de coagulare nu este, de obicei, prelungit.

Testul unistadial de protrombină verifică funcţia de coagulare în prezenţa unui extract tisular, de obicei extractul de creier. Testul va oferi rezultate anormale, dacă reacţiile 5—7 ale schemei 3 sînt anormale. Utilizarea extractului de creier, care furnizează reactivi echivalenţi — în linii foarte mari — cu cei formaţi în reacţiile 1—4, va masca deficienţa oricăruia din aceşti factori. Timpul unistadial de protrombină este, în consecinţă, normal în hemofilie, boala Christmas şi trombocitopenie. Dacă se urmăreşte obţinerea de măsurări specifice ale factorilor V sau VII, testul unistadial trebuie să fie modificat în modul arătat de Owren şi Aas [40] sau de Koller şi colab. [22]. Dacă se urmăreşte măsurarea specifică a protrombinei, trebuie efectuat un test bistadial [4, 53].

Testul consumării de protrombină constă în măsurarea cantităţii de protrombină care rămîne în ser după o oră de la coagulare. În sîngele normal, cea mai mare parte din protrombină a dispărut pînă în acel moment, dar în caz că există vreo anomalie a reacţiilor 1—5 din schema 3, în ser va rămînea o cantitate mare de protrombină, datorită faptului că formarea tromboplastinei este deficientă. Acest test este mai sensibil decît testul timpului de coagulare a sîngelui total şi a fost deseori utilizat în diagnosticul hemofiliei.

Testul formării de tromboplastină [5] va înregistra de asemenea anomaliile reacţiilor 3—5 din schema 3. Acest test este mai sensibil decît testul consumării de protrombină şi poate fi utilizat pentru a distinge

Tabelul 15

rii de tromboplastină la bolnavii cu tulburări de coagulare

Tipul tulburării de coagulare					
Hemofilie	Boala Christmas	Deficienţă de factor V	Deficienţă de factor VII	Factor Stuart-Prower	Inhibitor al tromboplastinei
Normal	Normal	Prelungit	Prelungit	Prelungit	Normal
Anormal	Normal	Anormal	Normal	Normal	Anormal
Normal	Anormal	Normal	Normal	Anormal	Poate fi anormal

anomaliile diverselor componente. În hemofilie, de exemplu, fracțiunea echivalentă cu globulina antihemofilică normală poate fi preparată din sîngele bolnavului și utilizată pentru a înlocui fracțiunea normală în testul generării de tromboplastină. Dacă bolnavul are hemofilie, rezultatele testului vor fi anormale; dacă, pe de altă parte, acesta are boala Christmas, globulina antihemofilică, preparată din sîngele bolnavului, va fi normală, însă serul, lipsit de factorul Christmas, va da rezultate anormale în caz că este utilizat spre a înlocui serul normal (vezi tabelul 15).

În tabelul 15 sînt prezentate aplicații ale testelor timpului unistadial de protrombină și al formării de tromboplastină în diagnosticul stărilor hemoragice cel mai frecvent întîlnite asociate cu o coagulare anormală. Tehnicile utilizate pentru cercetarea stărilor hemoragice au fost descrise în mod amănunțit de Biggs și Macfarlane [10].

Inhibitorii naturali ai coagulării

Sîngele conține considerabile cantități excedentare din mulți factori care favorizează coagularea. Dacă ar fi transformată în trombină, cantitatea de protrombină din 10 ml de plasmă ar fi suficientă pentru a produce coagularea întregului volum de sînge din organism. Tromboplastina din 10 ml de plasmă care conține plachete este, de asemenea, în mod teoretic capabilă să transforme toată protrombina din organism în trombină. Această enormă capacitate potențială de coagulare trebuie să fie, desigur, reglată în corp pentru ca viața să poată continua. Mecanismul de reglare constă probabil dintr-o serie de sisteme inhibitoare capabile să neutralizeze substanțele coagulante active sau să prevină formarea lor.

Antitrombina. În sîngele normal există un puternic mecanism de neutralizare a trombinei. Într-un interval de 15—30 de minute după ce întreaga cantitate de protrombină dintr-o probă de sînge s-a transformat în trombină, nu mai poate fi detectată nici o urmă de trombină în ser. Această dispariție a trombinei se datorește în parte adsorbției trombinei de către fibrina formată în timpul coagulării și, în parte, neutralizării trombinei de o substanță din fracțiunea de albumină, numită antitrombină [21]. Reiese că antitrombina reacționează cantitativ cu trombina pentru a forma o substanță neutralizată, care a fost numită *metatrombină*.

Prezența antitrombinei înseamnă că formarea trombinei și neutralizarea ei în sînge au loc simultan. Astfel, cantitatea detectabilă de trombină din sînge este întotdeauna mai mică decît cantitatea formată. Mai mult încă, cantitatea detectată va depinde în mare măsură de viteza de formare a trombinei; dacă formarea trombinei este lentă, trombina va fi expusă acțiunii antitrombinei pe o perioadă mai lungă de timp în cursul formării ei, iar cantitatea măsurabilă într-un moment oarecare va fi scăzută. Eficiența formării de trombină în sînge este, așadar, în strînsă relație cu viteza formării sale, iar deficiența de factori ai tromboplastinei va reduce mult eficiența de coagulare a sîngelui.

Teoretic, o coagulare anormală ar putea fi provocată de o creștere sau o descreștere a antitrombinei din sînge. Nu au fost înregistrate exemple convingătoare ale unei asemenea anomalii.

Heparina. În urma experiențelor prin care se urmărea purificarea extractului tisular, Mc. Lean [30] a descoperit, în cursul activității sale din

laboratorul lui Howell, că se poate obține din ficat un inhibitor al coagulării sanguine. Lucrările ulterioare au demonstrat că această substanță, *heparina*, extrasă din ficatul de bou, este un amestec de acizi mucoitinopolisulfurici [18]. Acțiunea heparinei este complexă. Aceasta inhibează reacția trombină-fibrinogen și previne formarea trombinei. Dacă trombina și fibrinogenul izolate din sînge reacționează împreună, heparina are un efect inhibitor redus. Pe de altă parte, heparina inhibează puternic reacția trombinei cu fibrinogenul din plasma totală. Reiese că heparina are nevoie de un cofactor din plasmă pentru ca acțiunea ei să fie eficace. Există multe probe care sugerează că acest cofactor din plasmă al heparinei este antitrombina [27]. Așadar heparina acționează probabil prin potențarea antitrombinei normale. În plus, heparina inhibează formarea trombinei prin împiedicarea formării de tromboplastină.

Heparina este utilizată adesea pentru a diminua coagulabilitatea sîngelui la bolnavii cu tromboză; acțiunea ei este de scurtă durată și are eficacitate numai dacă este administrată intramuscular sau intravenos. În prezent, medicamentele din grupul dicumarinei sînt utilizate mai frecvent decît heparina, deoarece au eficacitate chiar dacă sînt administrate pe cale bucală și, în consecință, sînt mai convenabile. Heparina nu se găsește în cantități dozabile în sîngele persoanelor normale, dar apare în sînge în urma unui șoc anafilactic. În foarte rare ocazii, apariția de heparină în sînge — fenomen a cărui cauză nu se cunoaște — poate da naștere unei stări hemoragice.

Antitromboplastina. Tocantins [51] a efectuat un mare număr de experiențe pentru a demonstra existența în plasmă a unei antitromboplastine. Se afirmă că această substanță este înlăturată prin contactul cu suprafețele de sticlă. Din plasmă poate fi izolată o substanță, printr-o metodă descrisă de Tocantins; ea are un efect indubitabil de prevenire a formării tromboplastinei și inhibează acțiunea extractelor de creier. Este posibil ca această substanță să neutralizeze în mod normal factorul Christmas și ca efectul de activare al contactului cu sticla să se datoreze eliberării factorului Christmas din combinația cu elementul inhibitor. Această sugestie nu este, în prezent, decît o supoziție.

Boala hemoragică datorită anticoagulanților. Au fost descrise cazuri de bolnavi la care s-a dezvoltat un anticoagulant circulant [10]. Unii din acești bolnavi au hemofilie, iar în unele cazuri, această stare a urmat unei grav idități. Pînă acum examinarea anticoagulantului menționat a arătat că acesta neutralizează globulina antihemofilică sau inhibează formarea tromboplastinei. La bolnavii hemofilici, această stare apare după transfuzii repetate și s-a emis ipoteza că globulina antihemofilică ar putea să se comporte ca o proteină eterogenă față de acești bolnavi și să provoace, în acest fel, dezvoltarea de anticorpi specifici ai globulinei antihemofilice. În celelalte cazuri, cauza este și mai obscură; este posibil ca, în cazurile consecutive gravidității, componenți ai tromboplastinei să fi pătruns — la naștere — din placentă în circulația sanguină și să se fi dezvoltat anticorpi ai unor componenți ai tromboplastinei.

Diverşi coagulanţi şi anticoagulanţi

S-au cercetat o serie de alte substanţe, în speranţa de a se clarifica, într-o oarecare măsură, mecanismul coagulării normale; acestea însă nu pot fi considerate ca substanţe fiziologice.

Coagulanţi ai fibrinogenului. O parte a fibrinogenului plasmatic poate fi coagulată de alte substanţe decît trombina, ca de exemplu, papaina, cloramina-T, ninhidrina şi naftochinona. Cheagurile formate sînt, de obicei, mai fragile decît cheagurile plasmatice normale, şi este clar că numai o fracţiune a fibrinogenului a fost afectată.

Stafilocoagulaza. Stafilocoagulaza, preparată din stafilococi, este o substanţă care coagulează plasma. Se pare că această substanţă acţionează prin transformarea protrombinei într-o formă modificată a trombinei. Această trombină nu este afectată de antitrombină sau de heparină şi coagulează o parte din fibrinogen. Este probabil că transformarea protrombinei în trombină modificată să fie independentă de factorii V şi VII. În consecinţă, transformarea protrombinei de către stafilocoagulază ar putea fi utilizată, probabil, pentru măsurarea protrombinei [15].

Tripsina. Tripsina coagulează plasma normală în lipsa calciului, dar această reacţie este considerabil amplificată de prezenţa calciului. Este probabil că tripsina este analogă — prin modul ei de acţiune — extractelor tisulare, dar că reacţiile ei cu factorii V şi VII sînt mai rapide decît cele ale extractelor de creier [8].

Veninul de viperă Russell. Veninul de viperă Russell este un foarte puternic coagulant plasmatic în prezenţa $CaCl_2$ şi provoacă coagularea chiar cînd este diluat de mai multe milioane de ori. Acest preparat a fost folosit ca înlocuitor al extractului de creier în testul timpului unistadial de protrombină; el este foarte potrivit pentru scopul menţionat, deoarece este stabil în formă uscată şi uşor de reconstituit pentru utilizare. Din nefericire, rezultatele folosirii veninului de viperă Russell nu s-au dovedit satisfăcătoare, deoarece acţiunea lui depinde de componentul lipoidic al plasmei, care variază de la o probă la alta. Această dificultate poate fi învinsă prin adăugarea de lipide sub formă de lecitină la veninul de viperă. Această operaţie intensifică în mare măsură activitatea veninului, iar amestecul va coagula plasma normală în prezenţa calciului în 5—7 secunde *. Veninul de viperă Russell nu are nevoie pentru acţiunea sa de factorul VII. El este, prin urmare, o formă extrem de nesatisfăcătoare de tromboplastină sub raportul utilizării în testul timpului unistadial de protrombină, atunci cînd testul menţionat este folosit la controlul terapiei anticoagulante. Timpul de coagulare este prelungit atunci cînd factorul Stuart-Prower este absent, iar testul este util în diagnosticul acestei stări.

Tripsina de soia. Tripsina de soia este un inhibitor al coagulării sîngelui. Efectul său asupra coagulării pare a proveni dintr-o inhibiţie specifică a tromboplastinei formate [8]. Un inhibitor asemănător, tripsina pancreatică, a fost izolat din pancreasul de bou. Este posibil ca inhibitorul pancreatic să aibă o acţiune similară cu tripsina de soia, dar această problemă nu a fost cercetată.

---

* În textul original, apare în mod greşit: „...iar amestecul nu va coagula plasma normală în prezenţa calciului în 5—7 secunde". (p. 566) *(N. trad.)*.

Coagularea excesivă

Mecanismul coagulării normale şi ineficienţa lui în anumite stări hemoragice au fost discutate împreună, deoarece cunoaşterea mecanismului normal este obţinută în mare măsură prin studierea diferenţelor dintre sistemul normal şi cel deficient. Acest studiu duce la concluzia că fluiditatea sîngelui intravascular normal şi coagularea lui promptă după leziunile vasculare sînt reglate printr-un sistem de echilibru cu o stabilizare sensibilă. Procesul coagulării are ca punct de plecare contactul cu o suprafaţă străină şi, pe această bază, poate fi explicată coagularea care se produce în mod curent în urma lezării vaselor sanguine. Incapacitatea normală de extindere a cheagului dincolo de sediul leziunii poate fi atribuită diverşilor inhibitori ai coagulării, care neutralizează coagulanţii naturali îndată ce ei sînt diluaţi în circulaţia sanguină.

Coagularea excesivă sau tromboza se produce, atunci cînd cheagul se extinde dincolo de sediul unei leziuni sau cînd sîngele se coagulează în vase nelezate. După toate probabilităţile, nu acţionează în toate cazurile o singură cauză de coagulare excesivă. Rugozitatea endoteliului vascular, consecutivă ateromului sau infecţiei, ar putea să predispună la coagulare şi, de asemenea, staza sanguină favorizează coagularea, deoarece nu se produce diluţia rapidă a coagulanţilor formaţi local. Traumatismele grave pot, de asemenea, predispune la tromboză, deoarece în circulaţie pot pătrunde produse provenind din distrugerea ţesutului. Cînd la un bolnav coexistă un număr suficient de factori defavorabili, poate apărea tromboza patologică. Ţinînd seama de complexitatea problemei, nu este surprinzător faptul că testele pentru detectarea predispoziţiei la tromboză nu au dat rezultate valabile. Indiferent de faptul dacă tromboza este asociată în mod obişnuit cu o modificare a coagulabilităţii sîngelui, este aproape neîndoielnic că diminuarea coagulabilităţii, prin utilizarea medicamentelor anticoagulante, este o formă eficace de tratament.

Coagularea sîngelui şi hemostaza

Faptul că bolnavii cu deficienţă de coagulare sîngerează anormal arată că o coagulare normală este importantă pentru hemostază, dar rolul exact al coagulării în hemostază nu este clar. Unele probe asupra acestui mecanism pot fi obţinute din studiul bolnavilor de hemofilie şi trombocitopenie, care prezintă sîngerări. La bolnavii hemofilici, micile leziuni produse prin înţepături nu sîngerează excesiv, deoarece sînt lezate numai vasele mici, iar sîngerarea este oprită prin contracţia vasculară. În schimb, rănile mai mari sîngerează la bolnavii hemofilici. Într-o rană mare, hemostaza imediată este realizată prin contracţie vasculară ; în acest interval de timp — la indivizii normali — sîngele se coagulează dedesubtul vaselor contractate, iar după aproximativ o oră, cînd vasele se relaxează, lumenul proximal este blocat de un cheag. La bolnavii de hemofilie, acest fenomen de coagulare nu are loc, iar cînd vasele se relaxează, apare o sîngerare continuă şi persistentă, care nu este oprită decît prin vindecarea eventuală a rănii.

Pe de altă parte, la bolnavii de trombocitopenie este caracteristică prelingerea lentă de sînge din rănile mici provocate prin înţepare. În trom-

bocitopenie există o anumită deficiență de coagulare, dar ea este, de obicei, numai un factor neînsemnat în tendința de sîngerare. Anomalia principală o constituie incapacitatea vaselor mici de a se contracta ca în mod obișnuit. În mod normal, trombocitele produc o substanță vasoconstrictivă, care este eliberată prin distrugerea lor la nivelul leziunii. În unele cazuri, un factor toxic poate fi responsabil de scăderea cantității de plachete; acesta poate produce și leziuni directe ale capilarelor; sîngerarea care se produce la locul leziunii nu se oprește datorită faptului că, în lipsa trombocitelor, capilarele nu mai sînt capabile să se contracte ca în mod normal.

În concluzie, se poate spune că menținerea unei funcții normale de coagulare este esențială. Coagularea excesivă, care este probabil mai periculoasă — în general — decît coagularea deficientă, poate duce la ocluzia unui vas de importanță vitală. O coagulare deficientă poate provoca o stare hemoragică care este foarte dificil de combătut. Extraordinara eficiență a mecanismului normal iese în evidență numai cînd sînt studiate tulburările lui și numai prin studierea acestor deficiențe s-a ajuns la o cunoaștere a stării normale *.

---

* Cercetările din ultima vreme atrag atenția asupra rolului pe care-l au procesele de retracție a cheagului și fibrinoliză în menținerea coagulului o dată format.

După aproximativ 20 de minute, sîngele coagulat începe să se retracte, punînd în libertate o cantitate de ser proporțională cu gradul retracției. Fenomenul de retracție a cheagului continuă în orele următoare printr-un mecanism enzimo-chimic încă insuficient cunoscut.

Pornind de la constatarea că trombocitele intensifică acest proces, iar trombopeniile se însoțesc de o slăbire remarcabilă a retracției cheagului, Fonio a descris o retractoenzimă trombocitară, denumită de alți autori retractozim.

Fergusson consideră că retracția rezultă dintr-un început de fibrinoliză. Problema este mai complicată, deoarece retracția cheagului depinde de numeroși alți factori ca: adezivitatea de peretele recipientului, cantitatea de trombină, volumul de hematii din sînge, cantitatea de fibrinogen, temperatura, cantitatea de electroliți etc.

În ceea ce privește fibrinoliza, se știe că coagularea și retracția cheagului sînt urmate de dizolvarea aseptică a fibrinei. Aceasta apare după un interval de minimum 24 de ore de la începutul coagulării, care se poate însă scurta sau prelungi în limite destul de mari. Procesul de fibrinoliză se produce sub influența unui ferment proteolitic plasmatic, denumit plasmină (Christiansen) sau fibrinolizină (Loomis), care rezultă din activarea plasminogenului (profibrinolizină) de către fibrinolizinochinază și lizochinaze.

Spre deosebire de fibrinolizinochinază, care se găsește în plasmă și acționează direct asupra plasminogenului, lizochinazele se găsesc în țesuturi, de unde trec în torentul circulator, producînd o activare indirectă a plasminogenului prin intermediul unui sistem proactivator-activator.

Streptochinaza, de exemplu, este o lizochinază lipsită de acțiune directă asupra plasminogenului, dar prevăzută cu proprietăți de activare a proactivatorului în activator, care la rîndul său transformă plasminogenul în plasmină.

Activarea plasminogenului a fost observată mai ales în stările de șoc, însoțite de hemoragii grave, adeseori mortale.

Ca inhibitori ai sistemului fibrinolitic, pînă în prezent s-au descris antiplasmina și antiprofibrinolizina. *(Nota Editurii medicale).*

BIBLIOGRAFIE

1. ASTRUP T. şi DARLING S. — *Acta physiol. scand.*, 1941, *2* : 22.
2. BIDWELL E. — *Brit. J. Haemat.*, 1955, *1* : 35.
3. BIDWELL E. — *Brit. J. Haemat.*, 1955, *1* : 386.
4. BIGGS R. şi DOUGLAS A. S. — *J. clin. Path.*, 1953, *6* : 15.
5. BIGGS R. şi DOUGLAS A. S. — *J. clin. Path.*, 1953, *6* : 23.
6. BIGGS R., DOUGLAS A. S. şi MACFARLANE R. G. — *J. Physiol.*, 1953, *119* : 89.
7. BIGGS R., DOUGLAS A. S. şi MACFARLANE R. G. — *J. Physiol.*, 1953, *122* :538.
8. BIGGS R., DOUGLAS A. S. şi MACFARLANE R. G. — *J. Physiol.*, 1953, *122* : 554.
9. BIGGS R., DOUGLAS A. S., MACFARLANE R. G., DACIE J. V., PITNEY W. R., MERSKEY C. şi O'BRIEN J. R. — *Brit. med. J.*, 1952, *2* : 1 378.
10. BIGGS R. şi MACFARLANE R. G. — *Human blood coagulation and its disorders*, ed. a 2-a, Oxford, Blackwell's Scientific Publications, 1953, XXV, 476 p.
11. BLOMBÄCK MARGARETA şi NILSSON INGA M. — *Acta med. scand.*, 1958, *161* : 301.
12. BRINKHOUS K. M. — *Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.)*, 1947, *66* : 117.
13. BUDTZ-OLSEN O. E. — *Clot retraction*, Oxford, Blackwell's Scientific Publications, 1953, XIV, 149 p.
14. COHN E. J. QUOTED BY EDSALL J. T. — *Advanc. Protein Chem.*, 1947, *3* : 383.
15. DUTHIE E. S. şi LORENZ L. L. — *J. gen. Microbiol.*, 1952, *6* : 95.
16. FERRY J. D. — *Advanc. Protein Chem*, 1948, *4* : 1.
17. JAQUES L. B. — *Biochem. J.*, 1943, *37* : 344.
18. JORPES J. E. — *Heparin in the treatment of thrombosis. An account of its chemistry, physiology and application in medicine*, ed. a 2-a, London, Oxford University Press, 1946, 260 p.
19. KEKWICK R. A., MACKAY M. E. şi RECORD B. R. — *Nature*, 1946, *157* : 629.
20. KEKWICK R. A. şi WOLF P. — *Lancet*, 1957, *272* : 647.
21. KLEIN P. D. şi SEEGERS W. H. — *Blood*, 1950, *5* : 742.
22. KOLLER F., LOELIGER A. şi DUCKERT F. — *Acta haemat.*, 1951, *6* : 1.
23. LINK K. P. — *Harvey Lect.*, 1944, *39* : 162.
24. LORAND L. — *Physiol. Rev.*, 1954, *34* : 742.
25. LORAND L. şi MIDDLEBROOK W. R. — *Biochem. biophys. Acta*, 1952, *9* : 581.
26. LOVELOCK J. E. şi PORTERFIELD B. M. — *Biochem. J.*, 1952, *50* : 415.
27. LYTTLETON J. W. — *Biophysical studies of thrombin and antithrombin and the kinetics of their reaction*, Thesis for degree of Ph. D. in the University of London, 1950.
28. MACFARLANE R. G. şi BIGGS R. — *J. clin. Path.*, 1953, *6* : 3.
29. MACFARLANE R. G., LALLAM P. C., WITTS L. J., BIDWELL E., BIGGS R., FRAENKEL G. J., HONEY G. E. şi TAYLOR K. B. — *Lancet*, 1957, *273* : 251.
30. MOLEAN J. — *Amer. J. Physiol.*, 1916, *41* : 250.
31. MANN F. D. şi HURN M. — *Amer. J. Physiol.*, 1951, *164* : 105.
32. MELLANBY J. — *J. Physiol.*, 1909, *38* : 28, 441.
33. MORAWITZ P. — *Ergebn. Physiol.*, 1905, *4* : 307.
34. NOLF P. — *Arch. int. Physiol.*, 1908, *6* : 1.
35. NOLF P. — Pp. 130—133 in *The blood plasma in health and disease*, J. W. Pickering, ed. London, Heinemann, 1928.
36. NOLF P. — *Arch. int. Pharmacodyn.*, 1945, *70* : 5.
37. OWEN C. A. Jr., MAGATH T. B. şi BOLLMAN J. L. — *Amer. J. Physiol.*, 1951, *166* : 1.
38. OWREN P. A. — *Acta med. scand.*, 1947, Suppl. *194* : 327 p.
39. OWREN P. A. — *Scand. J. clin. Lab. Invest.*, 1951, *3* : 168.
40. OWREN P. A. şi AAS K. — *Scand. J. clin. Lab. Invest.*, 1951, *3* : 201.
41. OWREN P. A., RAPAPORT S I., HJORT P. şi AAS K. — *Sang*, 1954, *25* : 752.
42. PICKERING J. W. — *The blood plasma in health and disease*, London, Heinemann, 1928, XI, 247 p.

43. QUICK A. J. — *J. biol. Chem.*, 1935, *109*.
44. QUICK A. J. — *The hemorragic diseases and the physiology of hemostasis*, Springfield, Ill., Charles C. Thomas, 1942, XX, 340 p.
45. QUICK A. J. — *Amer. J. Physiol.*, 1943, *140* : 212.
46. QUICK A. J. — *Amer. J. med Sci.*, 1947, *214* : 272.
47. SCHERAGA H. A. şi LASKOWSKI M. Jr. — *Advanc. Protein. Chem.*, 1957, *12* : 1.
48. SCHMIDT A. — *Zur Blutlehre*, Leipzig, Vogel, 1892.
49. SCHNEIDER C. L. — *Amer. J. Obstet. Gynec.*, 1955, *69* : 759.
50. TELFER T. P., DENSON K. W. şi WRIGHT D. R. — *Brit. J. Haemat.*, 1956, *2* : 308.
51. TOCANTINS L. M. şi CARROLL R. T. — p. 11—28 din : *Trans. 2nd Conference on blood clotting and allied problems, Josiah Macy, Jr. Foundation*, New York, 1949.
52. WARE A. G. şi SEEGERS W. H. — *J. biol. Chem.*, 1948, *172* : 699.
53. WARE A. G. şi SEEGERS W. H. — *Amer. J. clin. Path.*, 1949, *19* : 471.
54. WHIPPLE G. H. şi HURWITZ S. H. — *J. exp. Med.*, 1911, *13* : 136.
55. WHITE S. G., AGGELER P. M. şi GLENDENING M. B. — *Blood*, 1953, *8* : 101.
56. WRIGHT I. S., MARPLE C. D. şi BECK D. F. — *Trans. Amer. ther. Soc.*, 1950, *48—49* : 81.

Partea a VII-a

Circulaţia sîngelui şi a limfei

Capitolul al 26-lea

Fenomenele mecanice ale ciclului cardiac

Allen M. Scher

Anatomia funcţională a inimii
Fenomenele electrice care preced activitatea mecanică
Centrul de comandă al inimii
Propagarea activităţii
Caracteristicile mecanice ale inimii
Măsurători

Fenomenele ciclului cardiac

Diastazis
Contracţia atrială
Contracţia izometrică (izovolumetrică) ventriculară
Faza de relaxare izometrică (izovolumetrică)
Faza de umplere rapidă ventriculară

Zgomotele cardiace

Cauzele zgomotelor cardiace specifice
Primul zgomot cardiac
Al doilea zgomot cardiac
Al treilea zgomot cardiac
Zgomotul atrial : al patrulea zgomot cardiac
Audibilitatea zgomotelor cardiace
Caracteristicile sistemelor utilizate pentru decelarea zgomotelor cardiace
Fonocardiografia
Anomalii
Dedublarea zgomotelor cardiace
Clacmentul de deschidere a valvulelor mitrale
Ritmurile de galop
Suflurile

Sistemul circulator are ca prim obiectiv transportul de substanţe, spre şi de la ţesuturi. Acest transport implică străbaterea pereţilor capilari de către un mare număr de substanţe ; el este dependent de integritatea inimii în îndeplinirea funcţiei sale de pompă, precum şi de funcţionarea corectă a arterelor, venelor, capilarelor, plămînilor etc.

Chiar şi în cursul unei examinări fizice uzuale, medicul trebuie adeseori să stabilească dacă inima funcţionează ca o pompă adecvată şi

eficace. Înainte de apariţia anumitor procedee mai noi, metodele de diagnostic se limitau, în mare măsură, la datele obţinute cu ajutorul organelor de simţ şi prin folosirea unuia sau a două instrumente simple. Chiar şi în prezent, informaţiile pe care medicul le capătă prin observaţie şi auscultaţie prezintă importanţă pentru orientarea sa în utilizarea sau completarea procedeelor noi. Pentru interpretarea datelor pe care le obţine prin organele de simţ şi instrumentele de diagnostic, el trebuie să aibă un punct de referinţă ; cu alte cuvinte, el trebuie să ştie dacă individul pe care îl examinează se află înăuntrul sau în afara limitelor normale. În plus, medicul care se conduce după criterii ştiinţifice, trebuie să cunoască ce succesiune de fenomene fiziologice determină informaţia primită. În acest scop este important ca el să cunoască succesiunea normală a fenomenelor mecanice şi electrice care se produc în cavităţile inimii. Capitolul prezent şi cel care urmează vor trata despre fenomenele menţionate mai sus.

Anatomia funcţională a inimii. Prin multe proprietăţi ale sale, muşchiul cardiac ocupă o poziţie intermediară între muşchiul striat şi cel neted. Această poziţie intermediară este atît structurală, cît şi funcţională. Muşchiul cardiac este striat transversal, ca şi muşchiul scheletal, dar pe de altă parte se aseamănă cu muşchiul neted prin faptul că este involuntar, adică nu se află sub controlul voinţei. Din punct de vedere funcţional, dacă nu şi anatomic, muşchiul cardiac are aspectul unui sinciţiu, la fel ca muşchiul neted. Aceasta înseamnă că unităţile muşchiului sînt interconectate funcţional, astfel că, de îndată ce se produce o depolarizare electrică într-o unitate oarecare, ea se propagă la toate unităţile sinciţiului. Acest aspect al funcţiei cardiace va fi discutat în capitolul următor. Muş-

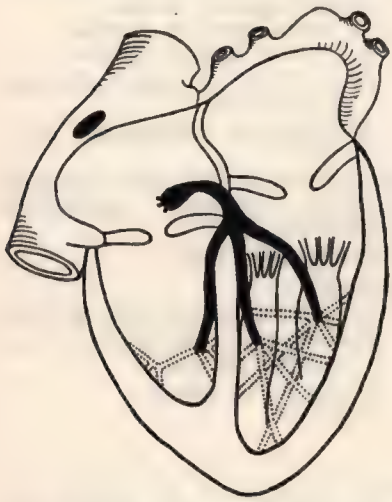


Fig. 319. — Reprezentare diagramatică a inimii. Sînt arătate cavităţile ventriculare şi atriale. *Sus stînga :* pot fi văzute venele cavă superioară şi cavă inferioară, care intră în atriul drept. Elipsa neagră din această arie indică regiunea generală a nodului sinoatrial. Nodul atrioventricular este arătat deasupra valvulelor tricuspidei, în septul interatrial. Fasciculul drept coboară în ventriculul drept ; cele două ramuri ale fasciculului stîng pătrund în ventriculul stîng. Numeroase ramuri Purkinje traversează ambele cavităţi ventriculare.

chiul striat este capabil să dezvolte o tensiune ridicată într-un interval de timp scurt, dar el oboseşte ; în schimb, muşchiul neted se contractă lent, dar este capabil să dezvolte tensiuni moderate în decursul unor lungi perioade de timp. Din acest punct de vedere, muşchiul cardiac este mai aproape de muşchiul scheletal, deoarece inima se poate contracta rapid, deşi nu tot atît de rapid ca muşchiul scheletal. Ca şi muşchiul neted, muşchiul

cardiac se află aproape în mod continuu în acţiune ritmică. Inima este compusă dintr-un mare număr de fascicule musculare care pot fi separate numai cu mare greutate; fasciculele individuale au primit, fiecare în parte, denumiri proprii; la inima adultă însă, ele fuzionează în aşa de mare măsură încît — în mod virtual — nu pot fi distinse [7].

Există mai multe puncte de vedere din care poate fi privită anatomia inimii, dar cel ideal este de a considera scheletul fibros al inimii ca un cadru de sprijin pe care sînt fixate mase musculare şi valvulele [9]. Scheletul fibros separă atriile şi ventriculele şi înconjură deschideri mari pentru orificiile valvulelor tricuspidă şi mitrală, atriile şi ventriculele fiind fixate la nivelul acestor deschideri. Scheletul fibros cuprinde de asemenea orificiile mai mici ale valvulelor aortice şi pulmonare. Cele două atrii şi cei doi ventriculi, ca şi aorta şi artera pulmonară, se inserează astfel pe scheletul fibros. În fig. 319 este arătată această structură generală.

În afară de masa generală a miocardului, trebuie să mai menţionăm sistemul de conducere cardiac (fig. 320). El constă din nodul sinoatrial

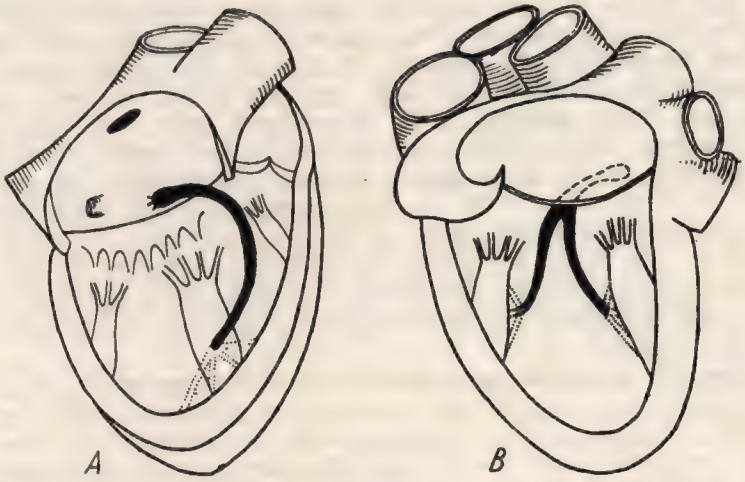


Fig. 320. — Sistemul de conducere văzut din partea dreaptă şi stîngă. În *A* fasciculul drept se termină în apropiere de muşchiul papilar anterior din partea dreaptă. În *B*, cele două ramuri ale fasciculului stîng trec în regiunile generale ale muşchilor papilari anterior şi posterior din partea stîngă. O mare parte din ţesutul Purkinje care străbate endocardul nu este reprezentat.

(sinoauricular) care reprezintă la mamifere analogul sinusului venos. Nodul sinoatrial (nodul S-A) sau nodul Keith şi Flack este centrul de comandă al inimii mamiferelor. Urmează un fragment din descrierea acestui nod, făcută de Keith şi Flack:

„Căutarea unui sistem net diferenţiat de fibre din sinus, care să poată servi ca bază pentru începerea ritmului cardiac, ne-a dus în cele din urmă la acordarea de importanţă acestei musculaturi speciale, care înconjură artera la nivelul joncţiunii sinoauriculare. În inima umană, fibrele sînt striate, fuziforme, cu nuclei net pronunţaţi, de formă alungită cu dispoziţie plexiformă şi inclavate într-un ţesut conjunctiv dens — de fapt, o structură similară cu Knoten (nodul atrioventricular). Cantitatea acestei musculaturi variază în funcţie de por-

țiunea din sinus care a rămas de tip primitiv; în vecinătatea fasciculului terminal se află întotdeauna o porțiune de țesut primitiv. Ca aspect macroscopic, aceste fibre sînt similare cu cele ale fasciculului atrioventricular prin faptul că sînt mai palide decît musculatura înconjurătoare, adică prin aceea că sînt o „varietate albă..." [3]

Țesutul nodului sinoatrial este format din celule mici, strîns intricate, împrăștiate în țesutul conjunctiv. Această regiune este recunoscută cu ușurință la microscop, cu măritor slab.

În regiunea septului interatrial, în apropiere de sinusul coronar, exista o a doua masă de țesut specializat de conducere: nodul atrioventricular (nodul A-V) sau nodul Tawara. Nodul atrioventricular, așa cum s-a menționat, are o asemănare foarte mare cu nodul sino-atrial. Din nodul atrioventricular pornește fasciculul comun care pătrunde în scheletul fibros.

Așa-numitul țesut Purkinje*, un sistem de fibre musculare specializate, începe la nivelul fasciculului comun și se continuă prin fasciculul drept și stîng. Rețeaua sa de fibre ramificate acoperă o mare parte din endocard. Țesutul Purkinje are particularități anatomice și electrice oarecum deosebite de cele ale miocardului obișnuit. În general, fibrele fasciculului comun și ale fasciculelor drept și stîng sînt mai mari, au citoplasma mai clară și conțin mai mult glicogen (pus în evidență prin colorațiile specifice pentru glicogen). Aceste fibre au o conducere mai rapidă decît mușchiul cardiac obișnuit, iar la unele specii, îndeosebi la ungulate, ele sînt înconjurate de o teacă importantă de țesut conjunctiv; la ungulate, țesutul Purkinje pătrunde în pereții ventriculilor. Acest țesut, ca și restul miocardului, este — din punct de vedere funcțional — sincițial. În ceea ce privește proprietățile electrice, diferențele sînt mai puțin pronunțate, potențialul de acțiune intracelular deosebindu-se întrucîtva de acela al fibrelor miocardice obișnuite.

Fenomenele electrice care preced activitatea mecanică. Succesiunea contracție-relaxare a mușchiului cardiac este consecința depolarizării și repolarizării electrice ciclice a membranelor unităților sale. Succesiunea normală a proceselor electrice din celulele musculare a fost discutată anterior (vezi capitolul al 4-lea), iar fenomenele electrice din interiorul întregii mase cardiace vor fi expuse detaliat în capitolul următor. Este totuși necesar să facem un scurt rezumat al succesiunii modificărilor electrice din inimă, ca o introducere la prezentarea fenomenelor mecanice ale inimii.

Centrul de comandă al inimii. Anumite țesuturi ale inimii au capacitatea de a acționa ca un centru de comandă cardiac, adică de a produce depolarizarea fără intervenție externă. Localizarea celulelor centrului de comandă al inimii la animalele cu sîngele rece a fost anticipată în cîteva experiențe care datează de foarte mult timp; este vorba de experiențele efectuate de Harvey în anul 1628. El a descoperit că bucăți mici izolate de țesut cardiac continuau să pulseze ritmic și că fragmentele din atriu aveau un ritm inerent mai ridicat decît fragmentele de mușchi ventricular. Se mai pot aduce încă multe alte feluri de probe experimentale.

Una din experiențele obișnuite din laboratoarele de fiziologie elementară este aceea în cursul căreia se plasează și se strîng — în mod temporar

* Numit astfel după descoperitorul lui, Johannes Evangelista Purkinje (1787), un fiziolog din Boemia.

— ligaturi pe inima de broască: 1) între sinusul venos şi atrii şi 2) între atrii şi ventriculi. Acestea sînt cunoscute sub numele de ligaturile Stannius. După aplicarea fiecărei ligaturi, ritmul cardiac anterior se menţine numai deasupra ligaturii, deoarece centrul de comandă al inimii este situat în sinusul venos. La mamifere, nodul sinoatrial este centrul de comandă al inimii. Încălzirea sau răcirea centrului de comandă al inimii la un animal cu sînge rece sau cu sînge cald va produce modificarea ritmului întregii inimi, în timp ce aplicarea de excitanţi calzi sau reci în regiuni care nu funcţionează ca centri de comandă ai inimii nu produc acest fenomen. Rezultate similare se obţin cu ajutorul substanţelor — ca de exemplu epinefrina sau acetilcolina — care măresc sau încetinesc ritmul cardiac. Uneori, dacă se aplică o tijă încălzită sau un medicament accelerator pe un ţesut care nu acţionează ca un centru de comandă al inimii, dar care *poate* avea această funcţie, este posibil să fie accelerat ritmul întregii inimi. Această tehnică demonstrează astfel sediile centrului de comandă potenţial, ca şi al celui real, al inimii.

Centrul de comandă al inimii într-un moment oarecare este acea porţiune a inimii care are ritmul cel mai rapid. Lewis [6] a sugerat tehnici pentru cartografierea electrică a sediilor centrului de comandă al inimii. Recent a fost utilizată înregistrarea intracelulară pentru descoperirea celulelor centrului de comandă al inimii, care au, în adevăr, caracteristici unice (vezi capitolul al 27-lea şi fig. 342) [11]. Studiul dezvoltării embrionare a inimii puiului de găină arată că activitatea de centru de comandă al inimii începe în precursorul muşchiului ventricular şi se deplasează mai întîi în muşchiul atrial şi apoi în sinusul venos.

Propagarea activităţii. De îndată ce activitatea electrică este iniţiată în centrul de comandă atrial, ea se propagă prin ambii pereţi atriali şi prin septul interatrial. Unda de excitaţie se propagă din nodul sinoatrial în toate direcţiile, cu o viteză puţin mai mică decît 1m/sec. Propagarea depolarizării prin întreg atriul uman necesită aproximativ 80 milisec. Ea produce un fenomen electric care poate fi înregistrat de pe tegumente şi care este numit „unda P" (fig. 330). Starea de excitaţie electrică atrială continuă aproximativ 150 milisec. Repolarizarea atrială se produce în timpul depolarizării ventriculilor.

Singura conexiune musculară dintre atriu şi ventricul este compusă din nodul atrioventricular, fasciculul comun şi fasciculele de conducere drept şi stîng. Numai în caz că este plasat foarte aproape de aceste ţesuturi, electrodul înregistrează o activitate electrică, atunci cînd prin acestea trece unda electrică. Viteza de conducere este foarte mică (aproximativ 0,1 m/sec.) în nodul atrioventricular; dar în fascicule, ea este de aproximativ 2 m/sec. În electrocardiograma efectuată prin înregistrarea indirectă (de pe tegumente), există între sfîrşitul excitaţiei atriale şi începutul excitaţiei ventriculare o perioadă în care nu se înregistrează nici o modificare de potenţial. După ce unda electrică coboară de-a lungul fasciculelor drept şi stîng, ea traversează rapid fibrele Purkinje, care sînt larg distribuite în endocard, în ambele părţi. În consecinţă, excitaţia este distribuită cu un sincronism desăvîrşit în cea mai mare parte a endocardului mural şi septal. Viteza de conducere în endocard este de aproximativ 1 m/sec.

Unda electrică trece apoi prin muşchiul ventricular, în general de la endocard către epicard, cu o viteză de aproximativ 0,3 m/sec. Excitaţia ventriculară produce un potenţial electric la suprafaţa corpului; acesta

este numit „complexul *QRS*“ (fig. 330). La om sînt necesare aproximativ 80 milisec. pentru ca întreg mușchiul ventricular să fie excitat electric. În timpul perioadei în care ventriculii se depolarizează, atriile se repolarizează, adică se reîntorc la starea de repaus. Celulele ventriculare rămîn depolarizate un interval de aproximativ 300 milisec., limita inferioară depășind cu puțin 200 milisec., iar cea superioară fiind cu puțin mai mică decît 500 milisec. În electrocardiogramă, „unda *T*“ semnalizează repolarizarea ventriculară.

Aceste fenomene electrice pot fi expuse în mod rezumativ astfel: există o undă de depolarizare care trece prin miocardul atrial, menținîndu-l depolarizat un anumit interval de timp; repolarizarea atriului se produce în timp ce ventriculii se depolarizează; miocardul ventricular începe să se depolarizeze la aproximativ 80 milisec. după sfîrșitul perioadei de depolarizare atrială și rămîne în stare de depolarizare aproximativ 300 milisec., înainte de a se reîntoarce la starea de repaus. Problema legăturii chimice dintre fenomenele electrice și mecanice care au loc în mușchi nu a fost elucidată, dar celulele cardiace încep să se contracte la 10 milisec. după ce au fost depolarizate și continuă să se contracte în intervalul de timp în care rămîn depolarizate. După o perioadă variabilă de inactivitate electrică, acest proces se repetă. Recurența acestor fenomene electrice are ca rezultat contracția ritmică a mușchiului cardiac care pompează sîngele.

Caracteristicile mecanice ale inimii. Să examinăm acum caracteristicile mecanice ale sistemului în care au loc aceste fenomene, precum și tehnicile utilizate pentru a le înregistra. Atriile pot fi asemănate cu un singur con de formă neregulată, cu pereți subțiri, despărțit în două cavități prin septul interatrial. Cavitățile au posibilități reduse, precum și puține ocazii de desfășurare a unei activități. Presiunea diferențială a atriului drept este de 5—6 mm Hg, iar cea a atriului stîng de 7—8 mm Hg.

Ventriculul drept, care pompează în artera pulmonară sîngele care revine din circulația generală, este o cavitate de formă semilunară situată la extremitatea peretelui liber al septului interventricular. Acest ventricul este mai mult o pompă de volum decît o pompă de presiune și poate deplasa volume mari la presiuni scăzute. Presiunea sistolică *intraventriculară* dreaptă este de aproximativ 25 mm Hg*; presiunea diastolică este aproape identică cu presiunea atmosferică. Forma ventriculului stîng poate fi comparată cu un cilindru care are la unul din capete un mic con. Acest ventricul este în mod practic o pompă de presiune [9], iar funcția sa este de a pompa în aortă sîngele oxigenat reîntors din plămîni. Presiunea sistolică ventriculară stîngă este de aproximativ 125 mm Hg.

Inima dreaptă se poate adapta cu ușurință modificărilor debitului sistolic, iar cea stîngă cerințelor de presiuni crescute. Atriul și ventriculul din fiecare parte sînt separate prin valvule, care se mișcă ca răspuns la modificările de presiune ale curentului sanguin. Dacă presiunea din

---

* În discuția asupra presiunilor din sistemul cardiovascular, valorile date sînt calculate în raport cu presiunea atmosferică, considerată drept 0. Presiunea sistolică este presiunea cea mai ridicată produsă prin contracție. Dacă termenul este utilizat fără un alt determinant, „presiunea sistolică“ se referă la presiunea de vîrf din aortă. Presiunea diastolică este presiunea cea mai joasă atinsă în timpul relaxării ventriculare. Cîteodată termenii de „sistolă electrică“ și „diastolă electrică“ sînt utilizați — fără rigurozitate — pentru a indica perioada potențialului de acțiune cardiac și, respectiv, perioada dintre potențialele de acțiune.

atrii este mai ridicată decît aceea din ventricule, valvulele atrioventriculare (A-V) se vor deschide, iar sîngele va pătrunde în ventriculi. Invers, dacă presiunea ventriculară este mai mare, va apărea o tendinţă de refluare a sîngelui, iar valvulele se vor închide. Valvulele aortice şi pulmonare funcţionează în mod asemănător. Dacă, de exemplu, presiunea din aortă este mai mare decît cea din ventriculul stîng, valvulele aortice vor fi închise; dacă presiunea ventriculară este mai mare, valvulele se vor deschide şi sîngele se va revărsa din ventricul în aortă.

O parte din sîngele expulzat în aortă şi artera pulmonară în timpul sistolei produce dilatarea pereţilor elastici ai acestor vase, înmagazinînd energie potenţială. Această energie potenţială înmagazinată este eliberată în timpul diastolei. Presiunile arteriale aortică şi pulmonară ajung maxime în timpul contracţiei ventriculare, dar atît în mica, cît şi în marea circulaţie presiunile nu scad la zero în intervalul dintre pulsaţii. Presiunea sistolică maximă este, în mod normal, de aproximativ 120 mm Hg în aortă şi de 25 mm Hg în artera pulmonară. Presiunea diastolică din aortă este de aproximativ 80 mm Hg, iar aceea din artera pulmonară este de aproximativ 7 mm Hg. Presiunea diastolică intraventriculară scade totuşi pînă aproape de zero.

Măsurători. Fenomenele ciclului cardiac constau dintr-un număr de transformări fizice. Electrocardiograma a fost prezentată în mod succint şi va fi discutată în continuare în capitolul următor. Contracţia mecanică care provine din activarea muşchiului cardiac produce modificări ciclice de presiune în cavităţile cardiace, în aortă şi în vene. Aceste modificări de presiune au fost înregistrate la animalele de experienţă, în timpul ultimelor patru decenii, de către Wiggers şi colab. [12]. Recent unele din măsurători au fost repetate la om şi la cîini sănătoşi, obţinîndu-se în esenţă rezultate similare.

În experienţele mai vechi, modificările de presiune din interiorul cavităţilor cardiace şi al vaselor sanguine au fost înregistrate optic prin manometre umplute cu lichid, de o fidelitate excepţională. Aceste instrumente erau compuse dintr-un sistem de tuburi umplute cu lichid. Una din extremităţile acestui sistem de tuburi era conectată cu o canulă introdusă în cavitatea sau vasul sanguin cercetat, cealaltă extremitate fiind conectată cu o membrană subţire rigidă de care era fixată o oglindă mică. O modificare a presiunii intracavitare producea o bombare a membranei, determinînd în acest mod deplasarea oglinzii. Mişcările oglinzii erau amplificate optic prin proiectarea unui fascicul de lumină pe oglindă fiind înregistrate după aceea pe hîrtie fotografică. Aceste sisteme de înregistrare, utilizate cu multă grijă, răspundeau foarte bine la frecvenţă şi prezentau o variaţie mică de volum la variaţia presiunii cu o unitate — două caracteristici extrem de utile. Recent au fost concepuţi transductori de presiune care răspund la o variaţie a presiunii printr-o variaţie a rezistenţei, inductanţei sau capacităţii. Aceşti transductori sînt utilizaţi împreună cu aparate electronice moderne de înregistrare, care folosesc galvanometre cu înscriere directă. Multe dispozitive de acest fel sînt extrem de precise şi pot fi utilizate cu mai multă uşurinţă decît manometrele cu membrană. Răspunsul la frecvenţă al aparatelor de înregistrare cu peniţă inscriptoare constituie factorul limitativ din răspunsul total al acestor sisteme; totuşi el este adecvat pentru majoritatea cercetărilor. Penişele inscriptoare acţionate prin transistori, introduse recent, au îmbunătăţit în mare măsură capacitatea de răspuns.

În cercetările clasice a fost înregistrat volumul combinat al celor două ventricule prin plasarea lor într-un recipient de sticlă, care era închis printr-un inel de cauciuc fixat în jurul şanţului coronar. Recipientul era conectat cu un tambur de înregistrare, adică cu o diafragmă de cauciuc care punea în mişcare un inscriptor sau o oglindă. Acest sistem putea fi utilizat numai pe animalele de experienţă cu toracele deschis. Transductorii concepuţi recent [9] permit evaluarea volumului ventricular prin măsurări ale diametrului sau circumferinţei ventriculului.

Fenomenele ciclului cardiac

Deoarece fenomenele electrice preced pe cele mecanice, vom prezenta mai întîi electrocardiograma convenţională şi apoi vom încerca să deducem modificările mecanice care se produc în timpul diferitelor faze ale ciclului. În cazul de faţă, pentru noi prezintă interes schimbările unui număr de variabile de-a lungul unui singur ciclu cardiac. Fenomenele vor fi descrise vertical, adică mai întîi vom descrie modificările tuturor variabilelor, care au loc într-o fază a ciclului, după aceea vom discuta porţiunea următoare a ciclului etc. De asemenea, în această discuţie, vom încerca să

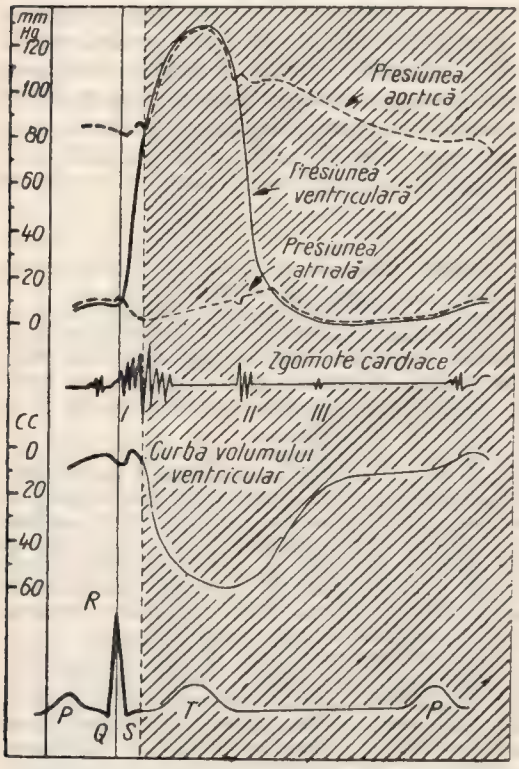


Fig. 321. — Fenomenele ciclului cardiac. Curba cea mai de jos este electrocardiograma. Primul fenomen este excitaţia atrială, semnalată prin unda electrică *P*. Urmează contracţia atrială, care determină o uşoară creştere a curbei volumului ventricular; se produce un „zgomot" atrial. (Presiunea atrială şi presiunea ventriculară cresc uşor.) Presiunea aortică este în descreştere în această perioadă şi nu este influenţată de contracţia atrială. Complexul *QRS* indică depolarizarea ventriculilor, ceea ce duce la contracţia mecanică. Începutul acestei contracţii provoacă închiderea valvulelor atrioventriculare, iar valvulele aortice rămîn închise. Aşadar, această fază de contracţie este izovolumetrică, iar volumul sîngelui din ventriculi nu se poate modifica. Se produce în acest timp un zgomot şi apare o modificare evidentă a volumului ventricular, care este, fără îndoială, numai dimensională. Presiunea atrială scade datorită efectelor mecanice ale contracţiei ventriculare. (După Wiggers, *Circulatory dynamics*, New York, Grune and Stratton, 1952).

examinăm mai întîi modificarea mecanică care are o importanţă primordială în fiecare fază.

Există o regulă generală care stabileşte că, în cazul interconectării directe a două cavităţi, pulsurile de presiune vor fi identice, cu un gradient de presiune în direcţia curentului. Cînd cavităţile sînt separate prin valvule închise se poate produce un efect de „artefact" mecanic al uneia asupra celeilalte. Fazele de contracţie şi relaxare au primit denumiri care descriu activitatea ventriculară.

Diastazis (fig. 321). Conform desenului, ciclul începe la sfîrşitul diastolei. Presiunea din aortă este în descreştere datorită „fugii" sîngelui în vasele periferice. Volumul şi presiunea din atrii şi ventriculi sînt în creştere uşoară, deoarece presiunea venoasă depăşeşte presiunea intracavi-

tară. Valvulele atrioventriculare au stat deschise o perioadă lungă de timp. Pe electrocardiogramă nu se înregistrează nici un potențial și nici un zgomot nu poate fi detectat cu ajutorul stetoscopului. Perioada diastolică cuprinsă între sfîrșitul fazei de umplere rapidă dintr-un ciclu și contracția atrială din ciclul următor, este cunoscută sub numele de perioada de *diastazis*.

Contracția atrială. Puțin timp după începerea undei *P* (în timpul perioadei diastolice), atriile își încep contracția. Această contracție duce la o creștere surprinzător de mică a presiunii intraatriale. O dată cu contracția atrială, se produce o ușoară creștere a volumului și presiunii

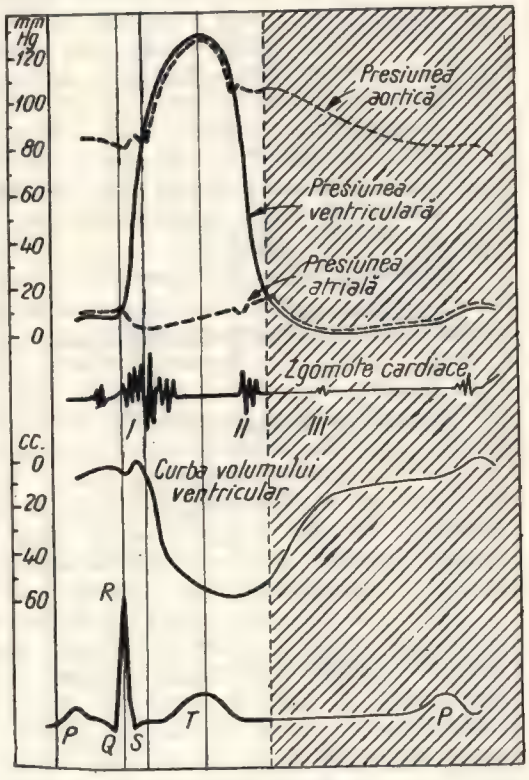


Fig. 322. — Cînd presiunea ventriculară depășește presiunea aortică, valvulele aortice se deschid. Volumul ventriculului poate descrește acum, deoarece sîngele curge din ventricul în aortă. Zgomotul cardiac continuă; presiunea ventriculară continuă să crească, fiind strîns urmată de presiunea aortică. Această presiune atinge un maximum puțin înainte de momentul în care ventriculul are volumul cel mai redus. După acest maximum, presiunea ventriculară începe să descrească. Presiunea maximă este determinată de cantitatea de sînge pe care o expulzează ventriculul, de forța de contracție etc. (După Wiggers, *Circulatory dynamics*, New York, Grune and Stratton, 1952).

ventriculare, datorită expulziei sîngelui din atrii. În această perioadă, presiunea aortică continuă să scadă o dată cu scurgerea sîngelui în arteriole. În acest timp se produce o vibrație atrială foarte slabă, care nu este percepută în mod normal ca un zgomot. Tot în această perioadă, ventriculii încep să se depolarizeze, ceea ce este arătat prin începerea complexului *QRS*.

Contracția izometrică (izovolumetrică) ventriculară (fig. 322). Următorul fenomen este debutul contracției ventriculare. Ea începe imediat după debutul complexului electrocardiografic ventricular *(QRS)*. Prima perioadă a contracției ventriculare este numită „faza izometrică". La începutul contracției ventriculare, ambele valvule atrioventriculare sînt deschise. Îndată ce presiunea intraventriculară începe să crească și depășește presiunea

atrială, valvulele se închid. Valvulele aortice şi pulmonare sînt, desigur, de asemenea închise. Deoarece fluidul este incompresibil, această fază este prin definiţie o „fază izometrică". Orice „modificare" înregistrată în volumul ventricular este un artefact datorit modificării dimensionale.

La începutul contracţiei ventriculare, presiunea aortică este de aproximativ 80 mm Hg, presiunea pulmonară este de aproximativ 7 mm Hg, iar presiunea ventriculară depăşeşte numai cu puţin presiunea atmosferică. Ventriculii îşi modifică dimensiunile, atunci cînd se contractă fibrele musculare, dar nu este expulzată nici o cantitate de sînge în artere şi nici nu se produce o refluare în atrii, o dată valvulele închise. Presiunea din artere şi atrii nu este deci direct afectată, chiar dacă presiunea ventriculară creşte brusc; atît presiunea, cît şi lungimea fibrei musculare se modifică. În cursul acestei faze, unii cercetători [9, 12] au observat o uşoară creştere a volumului ventricular *aparent* în ciuda faptului că atît valvulele care controlează afluxul, cît şi cele care controlează expulzia, sînt închise. Atunci cînd diametrul sau circumferinţa ventriculului sînt măsurate în această perioadă, se observă o modificare a formei acestuia. Această modificare provine probabil din contracţia porţiunilor miocardice situate lîngă endocard, fiind posibil implicate trabeculele musculare şi/sau porţiuni din muşchii papilari [8].

Cînd presiunea din ventriculul stîng depăşeşte pentru prima oară presiunea aortică, valvulele aortice se deschid. Deoarece în acest moment există un orificiu larg între aortă şi ventricul, aceste două formaţiuni constituie — în mod virtual — o singură cavitate; curbele presiunilor măsurate în cele două regiuni sînt strîns apropiate, presiunea intraventriculară fiind puţin mai mare. Sîngele curge rapid din ventricul în aortă. În această perioadă de expulzie maximă, volumul ventricular descreşte în mod accentuat. Presiunea atrială descreşte de asemenea brusc; se presupune că această descreştere este produsă prin alungirea pasivă a atriului, atunci cînd ventriculul se contractă. Presiunea atrială scade chiar sub nivelul presiunii venoase şi, în acest moment, începe umplerea atrială. La sfîrşitul perioadei de expulsie maximă, repolarizarea ventriculară este indicată prin debutul undei *T*.

Cînd cea mai mare parte a debitului sistolic a fost expulzată, debitul ventricular scade în mod pronunţat; este o perioadă de expulsie redusă. Curba volumului ventricular începe să se egalizeze şi atunci presiunile ventriculară şi aortică încep să descrească. Această expulzie redusă se produce din cauză că fibrele au ajuns la o lungime mai redusă, au o contracţie izotonică şi nu se mai pot contracta cu vigoare. De asemenea este posibil ca, în acest moment, să se exercite o anumită influenţă a părţii finale a depolarizării. Presiunea venoasă continuă să fie mai ridicată decît presiunea atrială; atriile continuă să se umple. Din punct de vedere electric, această perioadă este marcată prin deflexiunea principală a undei *T*; cu alte cuvinte, repolarizarea ventriculară devine completă.

Faza de relaxare izometrică (izovolumetrică) (fig. 323). Cînd expulzia ventriculară pe unitatea de timp scade la zero, presiunea ventriculilor descreşte sub nivelul presiunilor din aortă şi artera pulmonară. Ca urmare, valvulele arterei aortice şi arterei pulmonare se închid. Presiunea ventriculară continuă să scadă rapid în timpul relaxării ventriculare. Valvulele atrioventriculare rămîn închise, atîta timp cît presiunea ventriculară depăşeşte pe cea atrială. Aceasta este perioada de relaxare izometrică. Deoarece valvulele situate la ambele extremităţi ale ventriculelor sînt închise,

este evident că cantitatea de lichid conținut în ventricule nu se poate modifica, excepție făcînd micile cantități de sînge care se varsă din venele coronare în inima dreaptă. Termenul de relaxare izovolumetrică pare adecvat în cazul de față.

Faza de umplere rapidă ventriculară. Faza de relaxare izometrică se termină cînd presiunea ventriculară scade sub nivelul presiunii atriale; atunci valvulele atrioventriculare se deschid și începe o fază de umplere ventriculară rapidă. Trebuie să menționăm că, în tot timpul acestei pe-

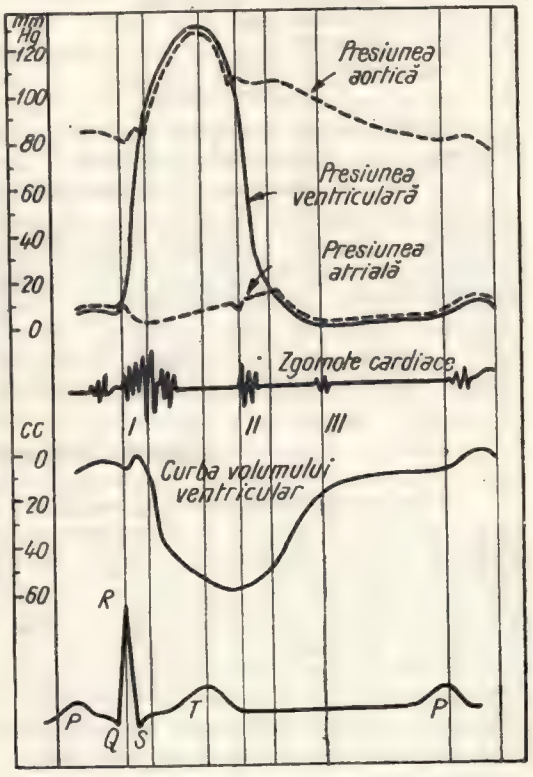


Fig. 323. — După ce presiunea ventriculară scade sub nivelul presiunii aortice, valvulele aortice și pulmonare se închid din nou. În acest moment apare al doilea zgomot cardiac. Urmează apoi o perioadă de reacție izovolumetrică, în timpul căreia presiunea intraventriculară este mai mare decît presiunea atrială. După această perioadă, valvulele atriale se deschid, iar ventriculii încep să se umple din nou (la început rapid și după aceea mai lent). Presiunea aortică continuă să scadă datorită „fugii" sîngelui în vasele periferice. (După Wiggers, *Circulatory dynamics*, New York, Grune and Stratton, 1952).

rioade, fluxul sîngelui din aortă către arterele periferice continuă și presiunea aortică scade lent. Recent s-a afirmat că aspirația diastolică ventriculară contribuie la umplerea ventriculilor[1]. Se pare că ventriculul este capabil să efectueze umplerea cu sînge el însuși; cu alte cuvinte, faptul că ventriculul este golit, dar relaxat, face ca diferența de presiune atrioventriculară să fie mai mare decît diferența dintre presiunea atrială și presiunea intratoracică. Dacă „aspirația" este importantă în inima normală, ea este importantă în perioada de umplere rapidă.

Faza afluxului rapid este urmată de o fază variabilă de diastazis, în timpul căreia umplerea este mult mai puțin rapidă. Umplerea este limitată, de asemenea, deoarece ventriculul s-a apropiat extrem de mult de dimensiunea diastolică maximă, care — pentru o lungime de ciclu dată — este determinată de presiunea atrială (deși poate fi modificată prin factori nervoși, hormonali sau de altă natură). Această perioadă de diastazis ter-

mină ciclul; ea se termină o dată cu începerea sistolei atriale din ciclul următor. Duratele diferitelor faze, reproduse după Wiggers, sînt următoarele:

	Om	*Cîine*
Contracţia izometrică	0,05	0,05
Expulzia maximă	0,09	0,12
Expulzia redusă	0,13	0,10
Sistola totală	0,27	0,27
Protodiastola *	0,04	0,02
Relaxarea izometrică	0,08	0,05
Afluxul rapid	0,11	0,06
Diastazis	0,19	0,29
Sistola atrială	0,11	0,11
Diastola totală	0,53	0,53

Modificări de presiune în inima umană au fost înregistrate în timpul intervenţiilor chirurgicale cardiace [2]. În general, rezultatele sînt similare cu cele descrise anterior. Contracţia atriului drept precede contracţia atriului stîng cu aproximativ 20 milisec. Expulzia ventriculară dreaptă începe, de asemenea, cu puţin înaintea expulziei ventriculare stîngi. Mai departe, închiderea valvulei mitrale succede închiderii valvulei tricuspide, iar valvulele pulmonare se deschid înaintea valvulelor aortice, închizîndu-se după acestea. În general, deci, atunci cînd cei doi ventriculi au un debit egal, debitul mediu va fi mai ridicat în partea stîngă a inimii (debitul mediu × timp = debitul sistolic, care este acelaşi în ambele părţi).

Zgomotele cardiace

Fenomenele mecanice care au loc în timpul ciclului cardiac produc zgomote care pot fi auzite la suprafaţa corpului. Fenomenele producătoare de zgomote includ: deplasarea sîngelui, mişcările peretelui inimii şi ale valvulelor şi curgerea „turbulentă" a sîngelui. Aceste zgomote pot fi auzite, aplicînd urechea pe peretele toracic sau folosind un stetoscop, sau pot fi înregistrate aplicînd un microfon pe peretele toracic şi punîndu-l în legătură cu un sistem de înregistrare. Diferitele zgomote se aud cu intensităţi variate la diferite niveluri ale suprafeţei corpului. În unele procedee experimentale au fost plasate în interiorul cavităţilor cardiace microfoane sau catetere puse în legătură cu microfoanele.

Vom considera întîi mecanismul de producere a fiecăruia dintre zgomote şi relaţia sa cu fazele ciclului cardiac. Vom analiza de asemenea care este locul de pe suprafaţa corpului unde fiecare zgomot poate fi auzit cel mai clar şi care sînt efectele exercitate asupra vibraţiilor percepute de către tipul de instrument folosit pentru auscultaţie.

Cauzele zgomotelor cardiace specifice. Din graficul fazelor ciclului cardiac rezultă clar că, în timpul diastolei, sîngele curge lin din atriu în ventricul şi din aortă în paturile vasculare periferice. Această curgere lină a sîngelui nu produce vibraţii auzibile.

Primul zgomot cardiac. Primul zgomot cardiac apare o dată cu instalarea contracţiilor ventriculare. Înaintea contracţiei ventriculare, val-

* Perioada protodiastolică, care nu a fost discutată, este perioada care urmează după încetarea expulziei ventriculare; ea se termină o dată cu închiderea valvulelor aortice. În cadrul expunerii de faţă, ea a fost inclusă în perioada de relaxare izometrică.

vulele atrioventriculare (mitrală şi tricuspidă) sînt deschise şi, pe măsură ce presiunea ventriculară creşte, contracţia împinge sîngele spre atriu. Ca rezultat al acestei mişcări, valvulele atrioventriculare se închid. Mişcarea iniţială a sîngelui, închiderea valvulelor şi, ca urmare, încetarea bruscă a mişcării sîngelui în atriu produc zgomote care fac parte din *primul zgomot fiziologic*. Este probabil că vibraţia valvulelor aflate sub tensiune şi a pereţilor atrial şi ventricular contribuie la acest zgomot.

Închiderea valvulei este în general considerată ca elementul principal care contribuie la primul zgomot [4]; totuşi creşterea continuă a presiunii ventriculare mişcă sîngele în interiorul vaselor mari, iar destinderea acestor vase ca urmare a creşterii presiunii poate produce vibraţii care alcătuiesc o parte a primului zgomot cardiac. În acest mod, vasele mari, valvulele, sîngele şi pereţii ventriculari pot vibra împreună interdependent. O altă componentă a primului zgomot poate rezulta din curgerea turbulentă a sîngelui prin artere (capitolul al 29-lea); dacă această componentă este clar perceptibilă la suprafaţa corpului, ea este denumită *suflu*.

Cu toate că s-au descris numeroase componente ale primului zgomot, nu trebuie să uităm că, pentru fiecare zgomot perceput, intră în general în acţiune numeroase structuri. În momentul de faţă ar fi însă prezumţios să încercăm identificarea componentelor zgomotelor percepute cu mişcarea unor anumite structuri ale inimii. La multe persoane normale, valvulele mitrală şi tricuspidă se închid uşor asincron. Dacă asincronia închiderii valvulare este marcată, se poate auzi o *dedublare a primului zgomot*. Valvula mitrală, în mod normal, se închide ultima, iar intervalul dintre închideri nu este lung. Un stetoscop special adaptat pentru percepţia zgomotelor de înaltă frecvenţă poate deseori decela asincronia sau aceasta poate fi accentuată cu ajutorul unor dispozitive de înregistrare fonocardiografică.

Dacă intervalul *P-R* este lung (0,2 sec. sau mai mult) şi dacă, ca urmare, contracţia ventriculară este întîrziată, atunci valvulele s-au putut apropia strîns înainte de producerea contracţiei ventriculare. În acest caz, valvulele nu se vor mişca mult pentru a se închide, iar primul zgomot va fi neobişnuit de slab. Dacă intervalul *P—R* este scurt (25—75 milisec. la cîine), închiderea valvulelor va fi bruscă, iar primul zgomot va fi intens. Dacă presiunea atrială de fiecare parte este anormal de mare, valvulele pot rămîne larg deschise şi apoi să se închidă brusc în timpul contracţiei ventriculare. În cazul acesta, primul zgomot va fi anormal de puternic. Creşterea grosimii unei valvule prin creşterea ţesutului conjunctiv va mări de asemenea intensitatea zgomotului.

Al doilea zgomot cardiac. O dată ce s-a stabilit curentul sanguin din ventricul în aortă, iar valvulele sînt deschise, nu se va mai auzi nici un zgomot pînă la instalarea fazelor de relaxare, afară de cazul cînd sîngele curge „turbulent". Cînd presiunea ventriculară scade sub cea aortică (sau a arterei pulmonare) tendinţa la scurgere înapoi va închide valvula aortică şi cea pulmonară. Succesiunea fenomenelor include o uşoară reîntoarcere a sîngelui în ventriculi, precum şi încetarea rapidă a mişcării cînd valvulele se închid. Aceasta declanşează mişcări ale cavităţilor ventriculare şi ale valvulelor sub tensiune. Ca şi în cazul primului zgomot, s-a considerat că diversele componente ale zgomotului perceput sînt produse prin mişcările unor anumite structuri. De asemenea mişcarea valvulară

este considerată în general ca avînd o importanţă primordială [4]. Cînd se utilizează instrumente de înregistrare electronice foarte sensibile, se observă vibraţii de joasă frecvenţă, care sînt considerate ca fiind provocate de mişcările pereţilor aortici şi de deschiderea valvulei mitrale şi a celei tricuspide. Cînd presiunea din artera pulmonară sau aortă este anormal de mare, închiderea valvulelor poate fi excepţional de rapidă, iar zgomotele pot fi foarte intense.

După cum s-a spus înainte, sistola ventriculară dreaptă se termină după sistola ventriculară stîngă. În consecinţă, este posibilă scindarea sau dedublarea componentelor ventriculare stîngă şi dreaptă ale celui de-al doilea zgomot. Această dedublare este mai marcată în cursul inspiraţiei şi de obicei în blocul de ramură dreaptă; ea se datoreşte probabil umplerii

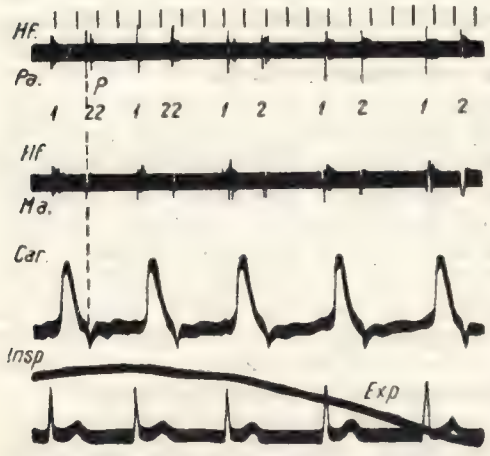


Fig. 324. — Fonocardiograme corelate cu pulsul carotidian, respiraţia şi electrocardiograma. Fonocardiogramele au fost obţinute cu ajutorul unui fonocardiograf de înaltă frecvenţă plasat în regiunile valvulei pulmonare *(Pa)* şi mitrale *(Ma)*. Dedesubtul zgomotelor cardiace este înregistrat pulsul carotidian indirect cu un dispozitiv sensibil faţă de modificările de presiune, dar nu şi faţă de presiunea absolută. Sub acestea sînt notate fazele respiraţiei şi derivaţia electrocardiografică convenţională II. A se observa că primul zgomot este aproape simultan cu deflexiunea ascendentă a pulsului carotidian. Al doilea zgomot în regiunea pulmonară are două componente în timpul inspiraţiei, dar numai una în expiraţie. În timpul inspiraţiei, prima componentă este sincronă cu unda descendentă a pulsului carotidian. Această undă dicrotă este sincronă cu închiderea valvulelor aortice. A doua componentă a celui de-al doilea zgomot se percepe în regiunea pulmonară, dar nu şi în cea mitrală, şi apare după închiderea valvulelor aortice. Aceste observaţii arată că a doua componentă este de origine pulmonară. Cînd s-a înregistrat în regiunea mitrală, al doilea zgomot este în legătură numai cu închiderea valvulei aortice; în regiunea pulmonară, închiderea valvulelor pulmonare, ca şi a celor aortice este indicată, iar zgomotele rezultate pot fi fuzionate sau separate. Intervalele de timp sînt de 40 milisec. (După Leatham, *Lancet*, 1958, *(2)*: 703).

crescute a ventriculului drept. În cazul variaţiei respiraţiei, umplerea se accentuează în timpul inspiraţiei, deoarece presiunea transparietală este atunci mai mare. Se consideră că participarea ventriculului stîng la al doilea zgomot este mai mare decît aceea a ventriculului drept. Figura 324 prezintă primul şi al doilea zgomot normale.

Al treilea zgomot cardiac. O dată cu relaxarea ventriculilor, presiunea lor internă scade sub presiunea din atriu. Valvulele atrioventriculare se vor deschide acum, iar sîngele va curge în cavităţile ventriculare relaxate. Această mişcare are o fază iniţială rapidă, după care urmează perioada diastazei sau a umplerii lente. Mişcarea sîngelui în ventricul produce vibraţii ale pereţilor cavităţii aproximativ în momentul terminării fazei de umplere rapidă.

Zgomotul atrial: al patrulea zgomot cardiac. Prima fază mecanică a ciclului cardiac — contracția atriului — determină scurgerea sîngelui prin valvulele atrioventriculare parțial deschise în ventriculii complet destinși. Această mișcare dă naștere unei vibrații de frecvență și amplitudine joasă, care precedă primul zgomot cardiac. Aceste zgomote își au poate originea în mișcările de „du-te vino" ale sîngelui din atriu în ventricul, precum și în vibrațiile peretelui atrial, ale peretelui ventricular destins și ale valvulelor atrioventriculare. În general, al treilea și al patrulea zgomot sînt imperceptibile.

Audibilitatea zgomotelor cardiace. Lewis și colab. [5] au elaborat recent o metodă de fonocardiografie intracardiacă la om. În inima dreaptă — regiunea studiată de ei — primul și al treilea zgomot cardiac erau cele mai intense în ventriculul drept. Zgomotul al doilea era cel mai intens în artera pulmonară, iar al patrulea în atriul drept. Aceste rezultate concordă cu concepția despre originea zgomotelor menționate mai sus și arată că mișcarea sîngelui în interiorul cavităților este probabil necesară pentru transmiterea zgomotelor cardiace.

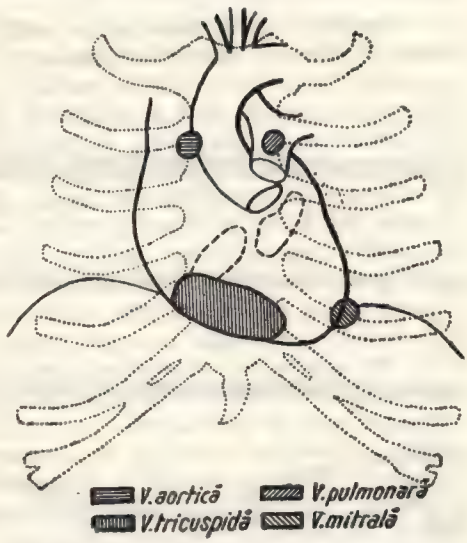


Fig. 325. — Localizări de pe suprafața corpului unde zgomotele din anumite regiuni valvulare se percep cel mai bine.

Dacă se utilizează un stetoscop, se aud în mod normal numai două zgomote distincte. Primul zgomot cardiac are o tonalitate mai joasă, este mai detunător și mai lung. Frecvența sa este de 30—100 cicli, în timp ce al doilea zgomot cardiac are frecvențe mai mari. (Observațiile cu privire la frecvența acestor zgomote sînt derutante, dacă nu se specifică unde și cum sînt înregistrate.) Al treilea zgomot cardiac, dacă există, nu este intens; zgomotul atrial se aude rareori, afară de cazul cînd se utilizează un sistem de amplificare. Primul zgomot cardiac are o durată de 50—100 milisec. Al doilea zgomot are o durată de 25—50 milisec.

Zgomotele cardiace se aud cu maximum de intensitate în diferite locuri; acestea sînt în funcție de sediul originii zgomotului și de modul în care umorile corpului conduc zgomotul la suprafață (fig. 325). Cînd defectele valvulare produc sufluri și un flux „turbulent", este de obicei posibil să se identifice valvula deficientă pe baza sediului zgomotului. Valvula pulmonară produce zgomote în aria pulmonară la nivelul celui de-al treilea (și al doilea) spațiu intercostal stîng, pe linia parasternală stîngă. Valvula aortică produce zgomote care au maximum de intensitate în dreapta sternului, în al doilea spațiu intercostal drept. Zgomotele valvulei tricuspide sînt cele mai intense la marginea dreaptă a sternului, în cel de-al patrulea spațiu intercostal; în sfîrșit, zgomotele valvulei mitrale se aud cel

mai bine în vecinătatea vîrfului inimii. Trebuie remarcat că zgomotele provenind de la valvula pulmonară şi de la cea tricuspidă tind să prezinte amplitudinea maximă lîngă poziţia anatomică a valvulelor respective. Totuşi zgomotele, provenind de la valvula aortică şi de la cea mitrală, nu se aud cel mai bine în dreptul inelului valvular, probabil din cauză că zgomotele se transmit mai bine printr-un mediu lichid decît direct prin plămîni. Faptul că primul şi al doilea zgomot se aud de obicei în toate cele patru regiuni valvulare arată că vibraţiile valvulelor nu prezintă o importanţă categorică pentru producerea zgomotului. Medicul deplasează de obicei stetoscopul său dintr-o regiune într-alta, observînd locul unde zgomotele sînt cele mai intense şi studiind componentele fiecărei valvule în vederea identificării zgomotului.

Caracteristicile sistemelor utilizate pentru decelarea zgomotelor cardiace. Zgomotele implică o mişcare în formă de undă în care energia este transmisă de la particulă la particulă într-un mediu omogen sau neomogen, fără vreo mişcare netă a mediului. În interiorul toracelui, acest mediu de transmitere este lichid sau, în cazul plămînilor, lichid şi aer. Cînd ajunge la suprafaţa corpului, zgomotul provoacă o mişcare a acestei suprafeţe şi mişcarea poate fi percepută de medic dacă-şi aplică urechea direct pe torace. În acest fel, el va percepe zgomotul prin elementele gazoase, solide şi lichide ale urechii sale externe, medii şi interne. Senzaţia pe care o recepţionează poate să nu reprezinte nicidecum fenomenele reale de la suprafaţa toracelui, deoarece, aşa cum reiese din studiul nostru asupra curbei audibilităţii, sistemul auditiv nu poate percepe sunete cu o frecvenţă sub 20 de cicli/sec. Chiar în cazurile în care poate percepe sunete de frecvenţă joasă, sistemul auditiv nu este liniar, adică intensitatea sunetului percepută la diferite frecvenţe nu este proporţională cu intensitatea reală a vibraţiilor (capitolul al 17-lea). Zgomotele cardiace se situează în general între 20 şi 200 de cicli/sec. În aceste limite, sunetele de frecvenţă joasă sînt diminuate din pricina caracterului neliniar al urechii. Stetoscopul este utilizat în mod curent ca un mijloc convenţional pentru auscultarea zgomotelor cardiace ; el nu amplifică zgomotul, ci îl denaturează, modificînd-ui caracteristicile şi accentuînd în general neliniaritatea sistemului auditiv. În această privinţă este important faptul că diversele tipuri de stetoscop au efecte diferite asupra sunetelor şi că, pentru anumite scopuri, un tip poate fi mai adecvat decît altul. Astfel, de exemplu, un stetoscop de tip diafragmatic atenuează selectiv frecvenţele joase, în timp ce tipul clopot atenuează frecvenţele înalte.

Fonocardiografia. Fonocardiografia este tehnica de înregistrare directă a zgomotelor cardiace în aşa fel încît se obţine o înregistrare vizuală. Astfel de înregistrări completează auscultaţia, adică utilizarea stetoscopului pentru perceperea zgomotelor cardiace. Tehnica nu a fost larg acceptată şi s-au elaborat un mare număr de variante ale procedeului de bază. Principala problemă în legătură cu fonocardiografia priveşte diferenţele dintre comportarea urechii şi răspunsurile microfoanelor, amplificatoarelor şi instrumentelor de înregistrare — atît optice, cît şi directe — care au fost utilizate. După cum am menţionat mai sus, perceperea de către ureche a vibraţiilor situate în limitele audibilităţii (20—1 500 cicli) nu este liniară. Pînă în momentul de faţă, microfoanele disponibile pentru fonocardiografie au fost fie liniare, în ceea ce priveşte răspunsul lor, fie neliniare într-un mod diferit de caracterul neliniar al urechii. Medicul care doreşte să vadă o fonocardio-

gramă, care să reprezinte exact percepţia sunetului, va fi dezamăgit dacă sistemul fonocardiografic ar fi un sistem care reproduce fidel sunetele. Deoarece identificarea tipurilor neobişnuite de sunet şi corelarea lor cu tipurile valoroase din punct de vedere diagnostic obţinute prin auscultaţie sînt dificile, s-au făcut încercări de a modifica răspunsurile sistemelor electronice, în vederea reproducerii răspunsurilor auditive.

Au fost descrise o serie de procedee fonocardiografice modificate. Un procedeu interesant, utilizat de Rushmer [9], amplifică şi corectează sunetul în mod logaritmic, astfel încît frecvenţele reale ale sunetului nu se aud, dar se produce un traseu care arată intensitatea sunetului. Acest dispozitiv, sonvelografui [10], este deosebit de util pentru decelarea zgomotelor dedublate şi a suflurilor.

Anomalii. *Dedublarea zgomotelor cardiace.* Într-o serie de condiţii are loc o disociere a vibraţiilor componente ale zgomotului, acesta

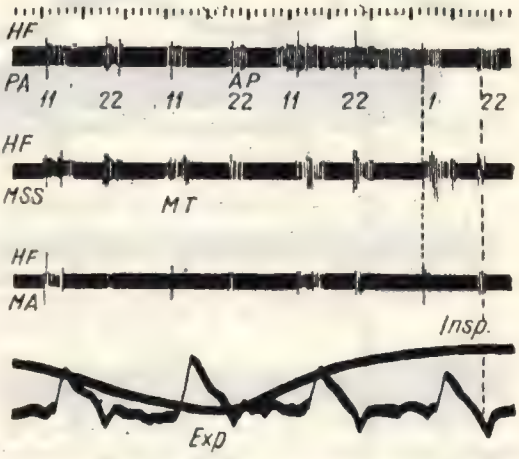


Fig. 326. — Dedublarea primului şi a celui de-al doilea zgomot se produce uneori în cazul blocului complet de ramură dreaptă. Închiderea valvulei tricuspide *(T)* [observată pe a doua înregistrare luată la nivelul marginii sternale stîngi (*MSS*)] şi a valvulei pulmonare (*P*) (observată în înregistrarea superioară din regiunea pulmonară) sînt amîndouă întîrziate, deşi închiderea valvulei mitrale şi a celei aortice, indicată de *MA* se produce aproximativ în momentul normal. Componenta tricuspidă întîrziată a primului zgomot la nivelul marginii sternale inferioare stîngi nu este modificată de respiraţie, dar dedublarea celui de-al doilea zgomot în înregistrarea din regiunea pulmonară este mai mare în inspiraţie, deoarece închiderea valvulei pulmonare este întîrziată, datorită umplerii crescute în timpul inspiraţiei. Prima componentă a celui de-al doilea zgomot dedublat este sincronă cu unda dicrotă a traseului carotidian (există o oarecare întîrziere în sistemul de înregistrare carotidiană). Natura pulmonară a celei de-a doua componente este arătată de marea sa intensitate în regiunea pulmonară. (După Leatham, *Pediat. Clinics North. Amer.*, 1958, p. 839).

divizîndu-se în părţi separate, dintre care fiecare este auzită sau înregistrată ca o entitate separată. În ceea ce priveşte primul zgomot, faptul poate constitui un fenomen pur fiziologic şi acesta poate fi frecvent înregistrat ca o separare exagerată a celor două componente principale, faza izometrică şi faza de expulzie ; aceasta se poate întîmpla frecvent la sfîrşitul expiraţiei (fig. 324).

Disocierea celui de-al doilea zgomot se produce dintr-o cauză cu totul diferită şi anume închiderea asincronă a valvulelor aortică şi pulmonară, în aşa fel încît zgomotul este cu adevărat dedublat. Fenomenul apare ocazional la persoane normale, dar este desigur mai frecvent în cazul blocului de ramură dreaptă, cînd intervalul dintre contracţia ventriculului drept şi al celui stîng se prelungeşte în mod anormal (fig. 326). Al doilea zgomot cardiac, asociat cu o extrasistolă ventriculară (adică bătăi care-şi au originea

în sedii anormale şi în timpul cărora este necesar un timp mai îndelungat decît în mod normal pentru depolarizarea ventriculară), poate fi şi el dedublat din acelaşi motiv. În cazul blocului de ramură stîngă, asincronia naturală poate fi mascată.

Clacmentul de deschidere a valvulei mitrale. În stenoza mitrală (îngustarea patologică a orificiului mitral) se aude un al treilea zgomot şi, dacă este înregistrat fonocardiografic, se constată că el coincide în timp cu deschiderea valvulelor atrioventriculare. El reprezintă o intensificare anormală a unei componente a celui de-al doilea zgomot cardiac,

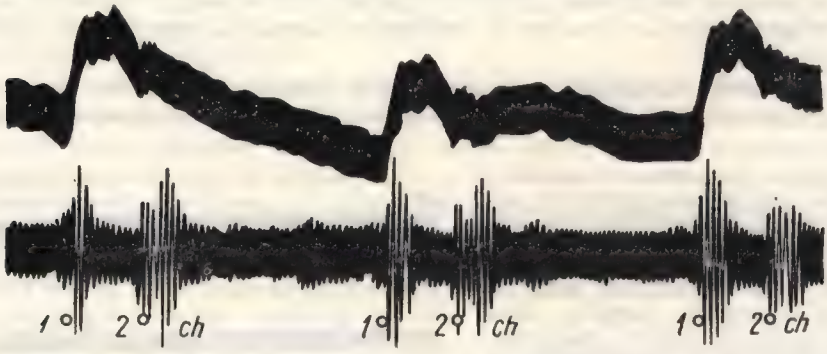


Fig. 327. — Clacmentul de deschidere a valvulei mitrale în stenoza mitrală. Clacmentul *(ch)* reprezintă o creştere pînă la un nivel audibil a unor vibraţii care în mod normal sînt prezente, dar nu se aud. *Sus:* pulsul arterial central. *Jos:* fonocardiograma. (Din Orias şi Braun-Menéndez, *The heart sounds in normal and pathological conditions*, ed. I, Londra, Oxford University Press, 1939).

componentă care, din cauza atenuării care se produce în sistemul stetoscop-ureche, nu se aude în mod normal (fig. 327).

Ritmurile de galop. Cînd se aude un al treilea sunet intens în cazul unei inimi cu bătăi rapide, ritmul triplu care rezultă are o cadenţă care seamănă cu zgomotul de galop al unui cal. Se poate stabili fonocardiografic că al treilea zgomot intens reprezintă: 1) zgomotul al treilea intensificat (galopul de umplere rapidă); 2) zgomotul atrial intensificat (galopul presistolic sau atrial); 3) o combinaţie între al treilea zgomot cardiac şi zgomotul atrial, cînd faza de umplere rapidă şi sistola atrială se produc mai mult sau mai puţin simultan (galopul de sumaţie). Asemenea ritmuri de galop se aud cel mai frecvent în cardiopatiile grave şi se presupune că intensificarea anormală a zgomotului al treilea sau a zgomotului atrial este într-un anumit mod în legătură cu un răspuns ventricular deficitar faţă de umplerea rapidă sau de sistola atrială. Un galop sistolic poate fi uneori auzit cînd există o dedublare accentuată a primului zgomot cardiac.

Suflurile. Cînd un lichid curge încet printr-un tub neted cu diametrul uniform, nu se poate auzi nici un zgomot prin stetoscopul aplicat pe tub. Dacă însă viteza fluxului creşte mult sau dacă vîscozitatea lichidului se micşorează, fluxul nu mai este lin, ci devine „turbulent", adică se produc curenţi în vîrtej, care dau naştere la vibraţii ce pot fi auzite. Viteza la care începe „turbulenţa" este mult diminuată de expansiunile inelare sau constricţiile tubului, ori de inegalităţile suprafeţei sale. Aceşti factori favorizează, în consecinţă, dezvoltarea suflului.

În cazul inimii normale, cu diametrele orificiilor modificate şi cu prezenţa valvulelor ca obstacole în calea unui flux lin, nu se obţin, în condiţii medii, vitezele critice ale fluxului turbulent. În cazul unui efort muscular şi în alte stări în care debitul cardiac este mărit şi viteza curentului crescută, pot apărea sufluri sistolice în inima normală. Viteza mărită

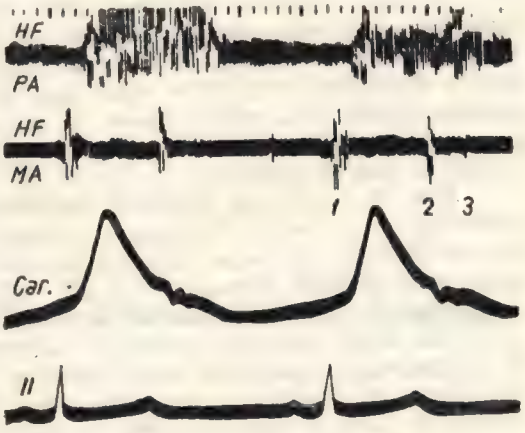


Fig. 328. — În caz de persistenţă a canalului arterial, sîngele curge continuu din aorta cu presiune ridicată în artera pulmonară cu presiune scăzută. Suflul care rezultă este puternic, crescînd deseori în intensitate la sfîrşitul sistolei, şi se deosebeşte prin caracteristicile sale de suflurile care rezultă din regurgitaţie. (După Leatham, *Pediat. Clinics North Amer.*, 1958, p. 839).

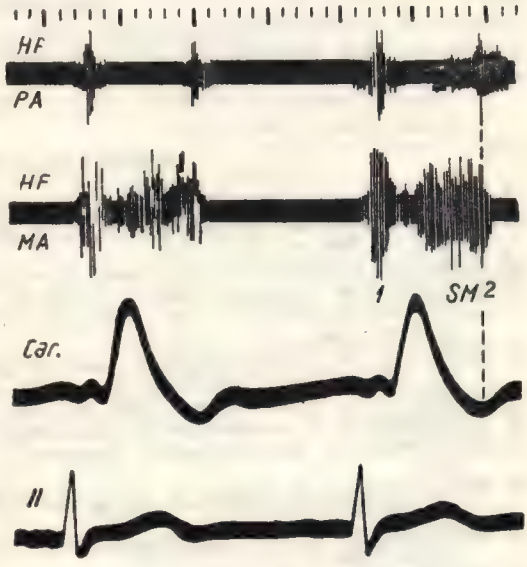


Fig. 329. — *Zgomotele cardiace într-un caz uşor de regurgitaţie mitrală.* După cum se vede în regiunea mitrală, suflul se prelungeşte în timpul sistolei, deşi intensitatea sa diminuează în faza ascendentă a pulsului carotidian. A se observa absenţa relativă a acestui suflu în regiunea pulmonară şi tendinţa suflului de a se amesteca cu al doilea zgomot şi de a-l acoperi virtual. (După Leatham, *Pediat. Clinics North Amer.*, 1958, p. 839).

a fluxului sanguin în timpul fazei de expulzie, avînd ca rezultat o curgere turbulentă, este probabil, de asemenea, cauza suflului sistolic, care poate apărea în anemie şi în tireotoxicoză. Suflul care se aude în caz de persistenţă a canalului arterial (fig. 328), aşa-numitul „bruit du diable" de la nivelul anevrismelor arteriovenoase, zgomotele Korotkow (zgomote care se aud în timpul determinării auscultatorii a presiunii sanguine) şi semnul Duroziez (sufluri sistolice şi diastolice care se aud la artera femurală în insuficienţa aortică şi care se modifică prin presiunea exercitată

cu stetoscopul) constituie alte exemple de zgomote produse prin „turbulența" la nivelul stricturilor tuburilor netede.

Îngustarea anormală a unui orificiu, așa cum se întîmplă în stenoza mitrală sau aortică, va mări viteza curentului și totodată va scădea viteza la care apare turbulența. Aceste efecte sînt principala cauză a suflurilor care se aud în aceste afecțiuni, deși rugozitatea pereților orificiului produsă de cicatrizare sau de distrugerea parțială a valvulelor contribuie de asemenea, fără îndoială, în oarecare măsură. În stenoza mitrală, suflurile vor fi diastolice, ocupînd în mod tipic perioadele de umplere rapidă și de sistolă atrială, deși suflul poate fi continuu în timpul diastolei, datorită suprapunerii celor două faze. Suflul tipic al stenozei aortice are loc în sistolă în faza de expulzie.

Este de înțeles că, în caz de insuficiență valvulară asociată cu stenoză, suflurile pot fi auzite în timpul sistolei în boala valvulară mitrală și în timpul diastolei în boala valvulară aortică, în parte datorită regurgitării sîngelui prin orificiul stenozat (fig. 329). Un alt mecanism poate contribui de asemenea la apariția suflului care se aude în aceste împrejurări; coloana de sînge regurgitat poate da naștere la vibrații în structurile pe care le propulsează, producînd astfel zgomote care nu sînt în legătură cu fluxul turbulent. În insuficiența mitrală, atriul însuși poate fi pus în stare de vibrație de sîngele împins înapoi în timpul sistolei ventriculare, provocînd astfel un suflu de „ciocnire". Regurgitarea sîngelui spre valvula mitrală anterioară în insuficiența aortică este considerată ca fiind cauza suflului presistolic din stenoza mitrală „relativă", a așa-numitului „suflu Austin Flint".

BIBLIOGRAFIE

1. BLOOM W. L. și FERRIS E. B. — *Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.)*, 1956, *98* : 451.
2. BRAUNWALD E., FISHMAN A P, și COURNAND A. — *Circulation Res.*, 1956. *4* : 100.
3. KEITH A. și FLACK M. — *J. Anat. (Lond.)*, 1907, *41* : 172.
4. LEATHAM A. — *Lancet*, 1958, (2) : 703, 757.
5. LEWIS D. H., DEITZ G. W., WALLACE J. D. și BROWN J. R. — *Circulation*, 1957, *16* : 764.
6. LEWIS T. — *The mechanism and graphic registration of the heart, beat*, ed. a 3-a, London, Shaw and Sons, Ltd., 1925.
7. ROBB J. S. — *Med. Wom. J.*, 1934, *41* : 143.
8. RUSHMER R. F. — *Amer. J. Physiol.*, 1956, *184* : 188.
9. RUSHMER R. F. — *Cardiac diagnosis*, Philadelphia, W. B. Saunders Co., 1955.
10. RUSHMER R. F., BARK R. S. și ELLIS R. M. — *Amer. J. Dis. Child.*, 1952, *83* : 733.
11. WEIDMANN S. — *Electrophysiologie der Herzmuskelfaser*, Bern, Hans Huber, 1956.
12. WIGGERS C. J. — *Circulatory dynamics*. New York, Grune and Stratton, 1952.

Capitolul al 27-lea

Componentele electrice ale ciclului cardiac

Allen M. Scher

Proprietăţile fundamentale ale muşchiului cardiac
Volum-conductor
Aparatul de înregistrare electrocardiografică şi convenţiile
Aparatul
Convenţiile
Caractere anatomice şi electrice importante

Excitaţia inimii

Centrul de comandă al inimii; excitaţia atriului
Trecerea impulsului prin nodul atrioventricular
Activarea ventriculară
Activarea miocardului parietal
Activarea septului
Detalii de activare ventriculară
Activarea ventriculară şi complexul *QRS*
Repolarizarea ventriculară

Aritmiile

Ritmul sinuzal
Ritmul nodal atrioventricular
Extrasistolele
Contracţiile premature atriale
Bătăile premature nodale
Extrasistolele ventriculare
Tahicardia paroxistică ventriculară
Blocul de conducere
Blocul atrioventricular
Blocul de ramură
Aritmiile cu frecvenţă cardiacă mult crescută; flutter şi fibrilaţie
Leziunile miocardice; ischemie şi infarct
Faza I
Faza a II-a
Faza a III-a

Analiza electrocardiogramei

Calcularea axului electric
Gradientul ventricular
Vectocardiografia

Ca o consecinţă a progreselor în domeniul măsurării potenţialelor bioelectrice [12, 13] a devenit posibilă, la începutul acestui secol, înregistrarea voltajelor produse la suprafaţa corpului de activitatea electrică a inimii. Traseele acestor potenţiale alcătuiesc electrocardiograma. Pe lîngă indicaţiile referi-

toare la fiziologia normală a inimii, pe care le furnizează, ECG constituie o metodă valoroasă de diagnostic, deoarece anumite anomalii cardiovasculare obişnuite modifică electrocardiograma într-un mod caracteristic. Datele electrocardiografice completează deci anamneza şi examenul medical în aprecierea bolii.

Electrocardiograma normală se modifică în funcţie de vîrstă, de constituţia fizică, de poziţia inimii, de poziţia electrodului, de variaţiile anatomiei inimii şi de alte variabile. Dacă electrozii sînt conectaţi la braţul drept şi membrul inferior stîng al adultului normal, iar diferenţa de po-

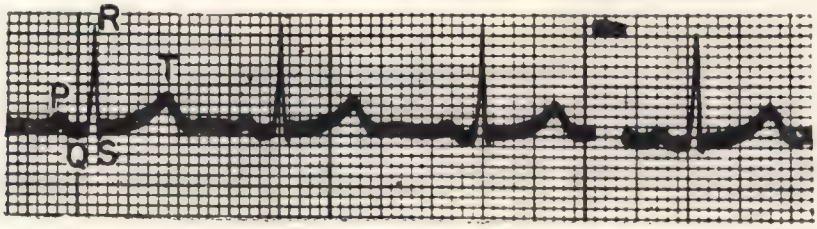


Fig. 330. — Electrocardiogramă normală, derivaţia a II-a. Deflexiunea iniţială, rotunjită, înaltă de aproximativ 1 mm şi lungă de 2 mm este unda *P*. A doua deflexiune, lată de aproximativ 1 mm şi înaltă de 10 mm prezintă o creştere şi o descreştere rapidă şi este denumită complexul *QRS*. A treia deflexiune, de vîrf, înaltă de aproximativ 3,5 mm şi lungă de 6 mm este unda *T*. Aici secvenţa se repetă de 3 ori. Standardizare la dreapta, 1 mV. Micile linii verticale negre sînt la o distanţă de 40 milisec.; liniile mai groase (5 spaţii) sînt la intervale de 200 milisec.; liniile cele mai negre se găsesc la intervale de o secundă. (Din Winsor, ed., *Electrocardiographic text book*, New York, American Heart Association, 1956).

tenţial între aceste extremităţi este înregistrată în modul descris mai jos, vor apărea curbe de voltaj în timp, asemănătoare celor prezentate în fig. 330.

Deflexiunea iniţială orientată în sus, joasă, rotunjită, este denumită *unda P*. Ea rezultă din trecerea undei de excitaţie prin muşchiul atrial. A doua deflexiune, denumită *complexul QRS*, este produsă prin activarea masei ventriculare. Deflexiunea finală, *unda T*, rezultă din revenirea muşchiului ventricular la starea de polarizare sau de repaus. Uneori, unda *T* este urmată de o *undă U* mică, care pare, ca şi unda *T*, să fie produsă de repolarizare. Trebuie reamintit că aceste potenţiale rezultă *numai* din modificări electrice intracardiace.

Scopul acestui capitol este, în primul rînd, să ne facă să înţelegem de ce complexul ECG are o configuraţie a sa, normală, şi de ce se modifică în funcţie de poziţia electrodului şi a cordului; după aceea vom examina anomaliile electrocardiografice. O condiţie prealabilă pentru un astfel de studiu este cunoaşterea unora din proprietăţile fundamentale ale muşchiului cardiac şi ale organismului ca un volum-conductor.

Este de asemenea necesară o familiarizare cu convenţiile referitoare la înregistrarea electrocardiografică.

Proprietăţile fundamentale ale muşchiului cardiac. Fenomenele celulare responsabile de conducere în celulele excitabile au fost discutate anterior (vezi capitolul I). Conducerea se desfăşoară de-a lungul membranei

unei celule, deoarece curentul curge din porţiunile în repaus ale membranei spre regiunile depolarizate adiacente. Se pune întrebarea, dacă conducerea intracardiacă urmează un mecanism identic. Cercetările recente arată că inima este împărţită, din punct de vedere *anatomic*, în unităţi mici, de

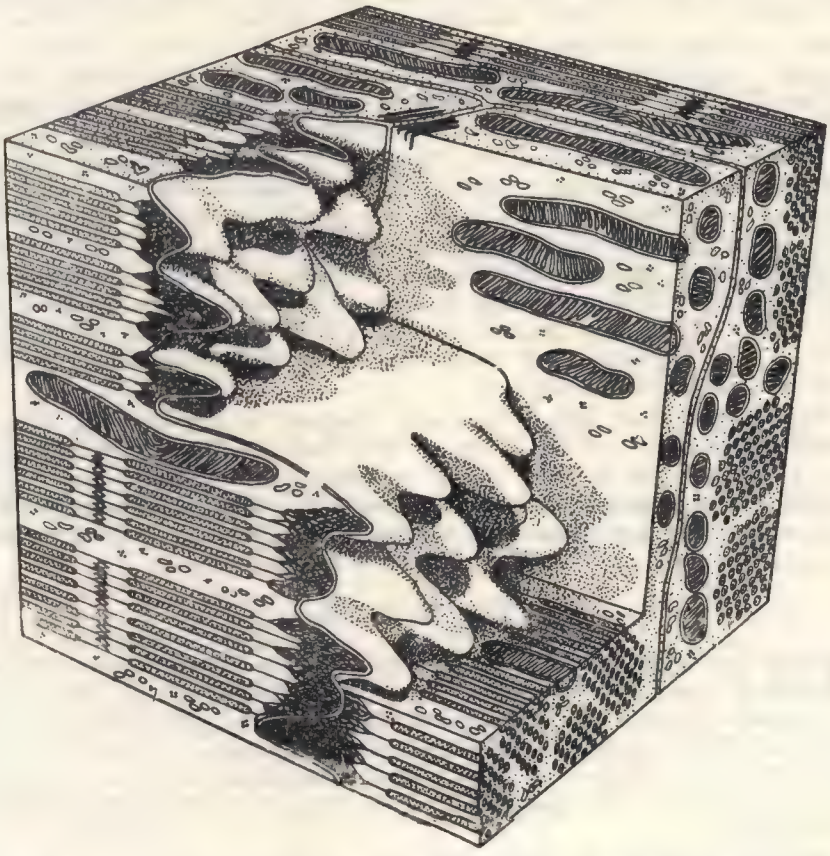


Fig. 331. — Reconstituirea de către Sjostrand a anatomiei submicroscopice a muşchiului cardiac. Formaţiunile înguste şi lungi care se desfăşoară de la stînga la dreapta în planul anterior sînt miofibrile. Membrane duble verticale şi orizontale împart masa musculară în „unităţi" în cadrul acestor planuri. Secţiunea transversală arată continuarea acestor membrane verticale şi orizontale în discurile intercalate: multiplele prelungiri în formă de limbă care se întind de la stînga la dreapta. Aceste discuri formează o limită între „domeniile" musculare şi constituie o justificare a înlăturării termenului „sinciţial", în măsura în care problema este considerată din punct de vedere anatomic. În ceea ce priveşte conducerea însă, masa cardiacă pare să fie sinciţială sau ephaptică.

către membranele celulare [37]. Discurile intercalate, care străbat muşchiul perpendicular faţă de axele lungi ale fibrelor musculare, sînt văzute la microscopul electronic ca nişte continuări ale membranelor longitudinale vizibile la microscopul obişnuit (fig. 331). Această dovadă anatomică este în contradicţie cu punctul de vedere mai vechi, după care inima este un

sincițiu, și anume că nu există bariere reale care să împartă atriile și ventriculii în unități distincte. Punctul de vedere mai vechi se baza pe studiile efectuate cu microscopul obișnuit și explica constatarea că depolarizarea, în orice punct al atriilor și-ar avea originea, se va desfășura în mod normal prin toată musculatura atrială și ventriculară. Tot astfel, dacă ventriculul este stimulat într-un punct, excitația se va propaga în mod normal prin întreaga cavitate și poate trece și în atriu. (Conducerea înainte și — în special — retrogradă prin regiunea nodului atrioventricular poate să lipsească în unele cazuri. Dacă aceasta nu se produce, putem considera întreaga masă cardiacă ca un sincițiu funcțional).

Constatarea despre caracterul sincițial al conducerii este și astăzi valabilă din punct de vedere fiziologic [42, 43]. Poate că studiile viitoare cu ajutorul ultramicroelectrozilor vor demonstra cum are loc conducerea de o parte și de alta a membranelor. Conducerea ephaptică în nervi constituie probabil modelul optim de conducere cardiacă existent în prezent. Curentul dintr-o celulă nervoasă poate depolariza o alta printr-o ephapsă sau sinapsă artificială. Dovada inițială — obținută în experiențele lui Galvani și Matteucci — a faptului că în țesuturile vii se desfășoară o activitate electrică privea conducerea ephaptică.

Volum-conductor. După cum am discutat în capitolul al 3-lea, potențialul instantaneu într-un punct al unui volum-conductor omogen și infinit, ca un rezultat al unei limite despărțitoare existente între celulele active și cele în repaus, este în funcție de: 1) numărul de sarcini pe unitate de suprafață de o parte și de alta a limitei; 2) unghiul solid subîntins în punctul respectiv de limită și 3) rezistivitatea mediului.

$$\varepsilon_p = K_1 K_2 \Omega \Phi$$

în care ε_p reprezintă potențialul într-un punct, K_1 este o constantă pentru rezistivitatea țesutului, K_2 este o constantă geometrică, Ω este unghiul solid subîntins în acel punct de limită, iar Φ, care este exprimat în volți, este proporțional cu densitatea sarcinilor pe unitate de unghi solid, de o parte și de alta a limitei. Φ este în mod normal constant și este egal cu 120 mV (depășirea minus potențialului de repaus), unde unghiul solid este 4π steradiani.

Pentru a înțelege de ce există un potențial de o anumită valoare într-un anumit punct de pe suprafața corpului într-un moment oarecare în cursul înregistrării electrocardiogramei, trebuie să cunoaștem: poziția și aspectul geometric al limitei în acel moment; momentul dipolului (numărul de sarcini înmulțit cu distanța dintre poli) pe unitatea de suprafață de o parte și de alta a limitei; corecțiile necesare pentru a compensa rezistivitatea corporală, extinderea finită, mai curînd decît infinită, a corpului și forma sa (fig. 332). Studiile lui Burger și van Milaan [5], ca și ale lui Schwan și Kay [36] diferă întrucîtva în ce privește valorile absolute ale rezistenței tisulare și ale rezistenței relative a diferitelor țesuturi. Reiese totuși că sîngele este un conductor mai eficient decît oricare alt țesut din cavitatea toracică.

Înțelegerea calitativă este posibilă fără corecție pentru factorii geometrici și pentru rezistivitate. Dacă vrem să înțelegem întregul complex electrocardiografic, trebuie să cunoaștem natura activității electrice celulare, teoria volumului-conductor aplicată la organism, precum și toate po-

zițiile succesive ale limitei dintre mușchiul activ și cel în repaus. Această ultimă cerință va fi satisfăcută, dacă vom cunoaște exact calea de depolarizare și repolarizare cardiacă. Dacă interpretarea electrocardiografică se va baza pe fenomene intracardiace și nu pe memorizarea unor tipuri electrocardiografice deduse empiric, ne va fi mai ușor să înțelegem și să lămurim pe alții, iar o astfel de înțelegere poate duce la un diagnostic mai exact.

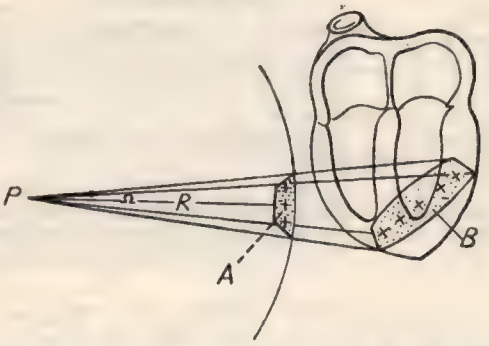


Fig. 332. — Limită ipotetică între mușchiul activ și cel în repaus în interiorul inimii. Potențialul în punctul *P* este în funcție de momentul dipolului pe unitate de suprafață, de o parte și de alta a acestei limite, precum și de unghiul solid subîntins în *P* de limită. *A* este proiecția lui *B* pe sfera cu raza *R*. Unghiul solid este *A/R*. *B* este limita dintre țesutul activ și cel în repaus.

Aparatul de înregistrare electrocardiografică și convențiile. *Aparatul.* Inventarea galvanometrului cu coardă al lui Einthoven (fig. 333) [12, 13], în

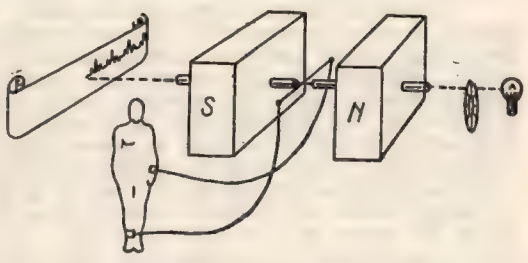


Fig. 333. — Galvanometrul cu coardă Einthoven. Doi electrozi fixați pe extremitățile bolnavului sînt conectați prin sîrme cu o fibră de cuarț acoperită cu un strat fin de aur, suspendată între polul de nord și cel de sud al unui magnet (*N* și *S*). Umbra acestei fibre, produsă prin lampa incandescentă din dreapta, este proiectată pe hîrtia fotosensibilă la stînga printr-un sistem optic. Roata dintre lampă și magnet este deplasată cu o viteză constantă pentru a obține liniile de timp de înregistrare. Din punct de vedere tehnic, înregistrările obținute cu acest aparat sînt superioare celor efectuate cu multe dispozitive de înregistrare moderne, dar dificultatea de utilizare a galvanometrului cu coardă (necesitatea developării fotografice etc.) a condus la înlocuirea sa prin galvanometrul-amplificator electronic.

1903, a făcut posibilă adoptarea electrocardiogramei ca un mijloc de diagnostic. În utilizarea acestui dispozitiv, electrozii de pe corp sînt conectați prin sîrme cu o fibră de cuarț acoperită cu un strat fin de aur și suspendată între polii unui magnet. Curentul care străbate această fibră provoacă mișcarea ei în cîmpul magnetic, într-o direcție perpendiculară atît față de cîmpul magnetic, cît și de propria sa axă. Devierile fibrei sînt înregistrate optic pe o hîrtie fotografică mobilă. Cu ajutorul acestui instrument obținem înregistrări de înaltă calitate, dar este necesară developarea fotografică a înregistrărilor.

Recent, galvanometrul cu coardă a fost înlocuit prin galvanometrul cu înscriere directă, care utilizează un tub pneumatic sau un amplificator cu tranzistori (fig. 334). Aici voltajele mici de pe suprafaţa corpului sînt amplificate pentru a produce curenţi care să acţioneze un galvanometru mare, care pune în mişcare un inscriptor fierbinte pe o hîrtie termosensibilă.

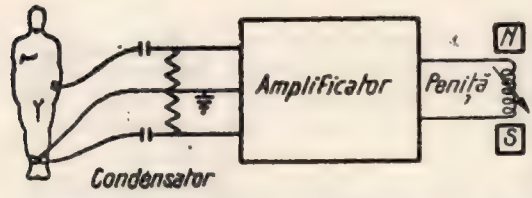


Fig. 334. — Înregistratorul cu peniţă al unui amplificator electronic obişnuit. Tensiunile înregistrate de la braţul şi membrul inferior stîng al bolnavului sînt transmise printr-un condensator şi o rezistenţă la tuburile de intrare ale amplificatorului. Există de asemenea o legătură cu pămîntul şi circuitul este „stabilizat". Debitul amplificatorului este suficient pentru a acţiona un galvanometru mare, care pune în mişcare un înregistrator pe o hîrtie. În acest mod, se obţine pe loc o înregistrare.

Amplificatorul obişnuit are o intrare în „push-pull", adică stabilizată, pentru a fi relativ insensibil faţă de curenţii alternativi, care pot fi preluaţi din orice loc în apropierea circuitului convenţional. Curentul alternativ este preluat fie printr-un cuplaj capacitiv între o derivaţie în amplificator şi o sîrmă care conduce CA, fie, din cauza cîmpurilor magnetice alternative, prin electrozii de înregistrare electrocardiografică. Curentul alternativ este totuşi preluat în măsură aproape egală de ambii electrozi de intrare ai circuitului în „push-pull". Deoarece amplificatorul măsoară diferenţele de potenţial între aceşti electrozi, curentul alternativ din electrozi tinde să fie anulat.

Amplificatoarele electrocardiografice folosesc şi un cuplaj prin condensatori. Aceasta înseamnă că fiecare electrod este legat cu un condensator. Cuplajul prin condensator are două scopuri: 1) diferenţele de tensiune menţinute, adică „curenţii direcţi", la cei doi electrozi de înregistrare să nu depăşească condensatorii; astfel de tensiuni pot fi produse de procese electrolitice (identice cu cele din baterii) care să intereseze electrozii, pasta electrozilor, transpiraţia etc.; aceste efecte sînt în general mult mai mari decît voltajul electrocardiografic şi, deoarece ele se modifică de obicei în timp, ar fi necesar o importantă restabilizare, dacă ele nu ar fi eliminate; 2) cuplajul prin condensator uşurează construirea unui amplificator fără „drift", deoarece amplificatorul poate fi cuplat prin condensator între etaje. Această caracteristică minimalizează modificările de performanţă din tubul cu vid, care pot fi puse pe seama temperaturii, uzurii etc. Cuplajul prin condensator pentru înregistrările electrocardiografice are o constantă de timp de 3 sec. adică, dacă o tensiune constantă este aplicată între cele două intrări, peniţa va reveni după aproximativ două treimi din traseu la poziţia zero, în decurs de 3 sec. (fig. 335). Această constantă de timp face posibilă înregistrarea componentelor mai lente ale ECG şi nu influenţează componentele rapide. Standardul european este de două sec.

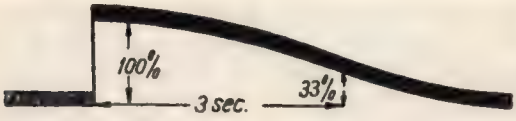


Fig. 335. — Constanta de timp de 3 secunde a amplificatorului electrocardiografic obişnuit este cauza datorită căreia acesta din urmă răspunde, aşa cum am arătat, cînd o tensiune constantă este aplicată la intrare. Din cauza condensatorilor de la intrare, amplificatorul nu poate răspunde la o tensiune menţinută (curent direct). Amplificatoarele electrocardiografice se vor întoarce după cca. 2/3 din parcurs, în decurs de 3 secunde, la zero. Această constantă de timp este suficient de lungă pentru ca nici una din componentele lente ale ECG să nu rămînă neînregistrată. Totodată ea nu influenţează înregistrarea modificărilor rapide de tensiune.

Convenţiile. Convenţia electrocardiografică stabileşte că 1 mV la intrarea amplificatorului va produce o deflexiune de 1 cm a peniţei. Hîrtia de înregistrare se mişcă cu o viteză de 25 mm/sec. Derivaţiile bipolare con-

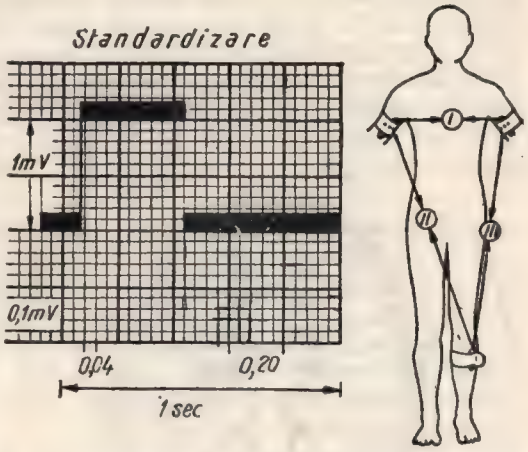


Fig. 336. — Conectările electrocardiografice pentru derivaţia membrului şi convenţiile pentru sensibilitate şi viteza hîrtiei. În mod convenţional, 1 mV este egal cu 1 cm vertical; 1 mm orizontal reprezintă 40 milisec. Viteza orizontală generală este de 25 mm/sec. Derivaţiile bipolare convenţionale ale membrelor, desemnate *I, II* şi *III*, sînt înregistrate, aşa cum indică cifrele romane.

venţionale pentru membre, denumite derivaţiile I, a II-a şi a III-a, înregistrează diferenţe între braţul drept, braţul stîng şi membrul inferior stîng (fig. 336). Putem considera extremităţile ca nişte simple fire de conducere

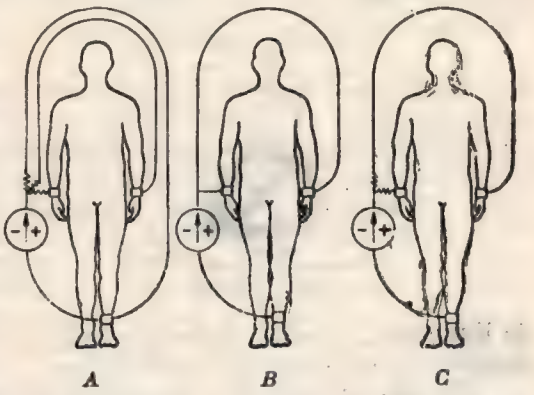


Fig. 337. — Diferite tipuri de conectare utilizate în înregistrarea ECG de derivaţii unipolare. A — înregistrarea de derivaţii unipolare conform convenţiei stabilite de Wilson. Toate trei extremităţile sînt conectate printr-o reţea rezistivă. Rezistenţele sînt de obicei de 5 000 ohmi sau mai mari. Această reţea este conectată cu terminaţia negativă a amplificatorului. Electrodul explorator sau pozitiv este fie conectat cu fiecare extremitate pentru înregistrarea derivaţiilor unipolare ale membrelor, fie plasat în poziţiile precordiale prezentate în fig. 338. *B* — sistemul modificat de înregistrare a derivaţiilor unipolare ale membrelor elaborat de Goldberger. Potenţialul unui electrod pentru membre, conectat cu terminaţia pozitivă a amplificatorului, este înregistrat faţă de celelalte două conectate între ele *fără* rezistenţe. *C* — forma înregistrării derivaţiilor unipolare ale membrelor, elaborată de Wilson, în care potenţialul unei extremităţi este comparat cu potenţialele celorlalte două extremităţi, conectate *cu* rezistenţe. Sistemul prezentat în *C* a fost în general înlocuit cu sistemul prezentat în *B*, pentru înregistrarea derivaţiilor unipolare ale membrelor. Sistemul prezentat în *A* este utilizat pentru înregistrarea derivaţiilor unipolare toracice.

conectate la corp, adică potenţialele nu se modifică, dacă electrozii sînt deplasaţi de-a lungul extremităţilor; în mod convenţional, articulaţiile pumnului şi gleznei sînt utilizate ca puncte de înregistrare. Electrozii electrocardiografici sînt fabricaţi dintr-un metal rezistent la coroziune. Ei sînt căptuşiţi cu un strat de pastă conductoare şi sînt aplicaţi uşor, dar fix, pe corp

prin benzi de cauciuc. Este important ca contactul electric cu corpul să fie satisfăcător şi, în acest scop, pasta trebuie să pătrundă, prin frecare, în piele. Membrul inferior drept este utilizat pentru a face legătura cu pământul. Amplificatorul este conectat la aceste fire de înregistrare, aşa cum am mai arătat. În derivaţia I, pozitivitatea braţului stîng (sau negativitatea braţului drept) produce o deflexiune în sus. În derivaţiile a II-a şi a III-a, pozitivitatea membrului inferior sau negativitatea membrului superior corespunzător produce o deflexiune în sus. Aceste convenţii au fost iniţial stabilite

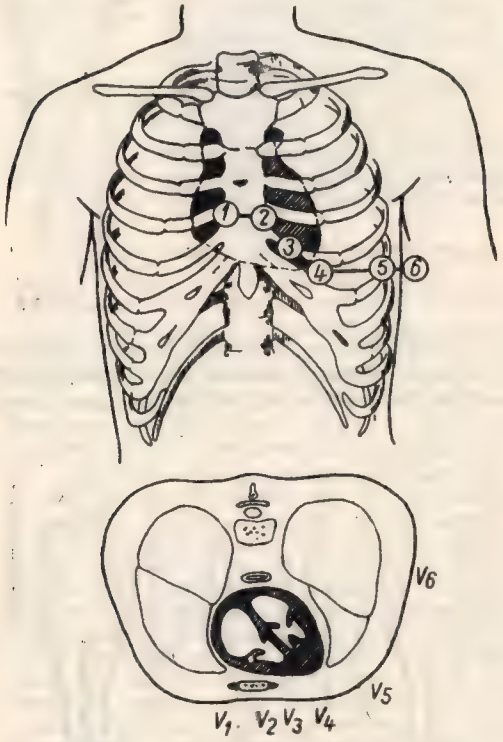


Fig. 338. — Poziţiile derivaţiilor precordiale (toracice) unipolare în înregistrarea ECG de rutină. V_1 este situat imediat la dreapta sternului, în al IV-lea spaţiu intercostal. V_2 este situat imediat în stînga sternului, în al IV-lea spaţiu intercostal. V_4 — în al V-lea spaţiu intercostal în dreptul liniei medioclaviculare. V_3 — între V_2 şi V_4. V_5 în al V-lea spaţiu intercostal pe linia axilară anterioară. V_6 — în al V-lea spaţiu intercostal în dreptul liniei medioaxilare. Cele două părţi ale figurii arată poziţiile verticale şi orizontale ale acestor derivaţii.

de Einthoven, care le-a elaborat astfel încît, la un individ normal, deflexiunea majoră în fiecare derivaţie să fie în sus.

În tehnica actuală pentru înregistrarea derivaţiilor unipolare ale membrelor şi a derivaţiilor precordiale, terminaţia negativă a amplificatorului (aceea care va produce o deflexiune în sus a peniţei, dacă potenţialul său este negativ) este conectată, printr-o reţea rezistivă (fig. 337), cu toate cele trei extremităţi. Acest dispozitiv constituie „terminaţia centrală" a lui Wilson. Electrodul pozitiv este denumit „electrodul de explorare"; el este conectat cu fiecare din electrozii membrelor şi este deplasat printr-o serie de poziţii precordiale desemnate cu V_1-V_6 (fig. 338). Scopul derivaţiilor unipolare este să înregistreze cu predominanţă potenţialul în punctul în care este plasat electrodul explorator. Terminaţia centrală a lui Wilson este considerată a fi aproximativ un „zero terminal", adică se apropie de potenţialul unui punct în care, din cauza simetriei în ce priveşte voltajele produse de inimă sau din cauza distanţei mari de inimă, nu este influenţat de voltajele produse de inimă. Ideea că un potenţial zero real poate fi găsit pe suprafaţa

corpului nu este teoretic valabilă şi a fost criticată [38]; practic însă, terminaţia lui Wilson pare să fie adecvată [43].

Derivaţiile unipolare ale membrelor sînt notate *VR*, *VL* şi *VF*. *R* arată că electrodul explorator este conectat cu braţul drept, *L* cu braţul stîng, iar *F* cu piciorul stîng. Potenţialele astfel înregistrate pot fi însă ceva mai mici decît este de dorit şi de aceea se utilizează de obicei un sistem de amplificare cu derivaţii unipolare ale extremităţilor, descris iniţial de Goldberger. În acest sistem, diferenţa de potenţial se înregistrează între o extremitate şi celelalte două, care sînt conectate direct una cu alta (vezi fig. 337). Derivaţiile Goldberger sînt standard şi le întîlnim la majoritatea dispozitivelor de înregistrare electrocardiografică.

Caractere anatomice şi electrice importante. Anatomia sistemului de conducere a fost descrisă în capitolul precedent. Pereţii atriali pot fi consideraţi ca două secţiuni triunghiulare dintr-o sferă, îndoite pentru a se uni în partea superioară, posterioară şi anterioară una cu alta, iar în partea superioară şi cu septul interatrial. În partea inferioară, pereţii şi septul ajung la inelul fibros de care sînt fixate structurile ventriculare corespunzătoare. Sistemul de conducere specializat leagă atriile de ventriculi. El este compus din nodul atrioventricular (A-V), fasciculul comun şi fasciculele drept şi stîng. Fasciculele drept şi stîng se ramifică fiecare într-o reţea de fibre Purkinje, care acoperă o mare parte din endocardul ventricular la cîine şi la om şi care pătrund larg în masa miocardică ventriculară la ungulate. (Fibrele Purkinje pot fi observate macroscopic la ungulate, însă sînt mai puţin net vizibile la om şi cîine). Există şi astăzi unele divergenţe de păreri cu privire la gradul în care fibrele Purkinje pătrund în miocardul uman sau canin.

Următoarele detalii structurale sînt importante pentru studierea activităţii electrice ventriculare (vezi şi capitolul al 26-lea). 1) Fasciculul drept se termină şi se conectează cu musculatura ventriculară lîngă muşchiul papilar anterior drept şi trimite fascicule de fibre Purkinje la endocardul peretelui liber din această zonă. 2) Fasciculul stîng se scindează de obicei într-o ramură anterioară şi una posterioară. Acestea se desfăşoară respectiv spre muşchii papilar anterior şi posterior în stînga şi dau naştere la numeroase false tendoane (fascicule Purkinje) care străbat cavitatea stîngă. 3) Peretele drept este în mod normal subţire, avînd în general o grosime maximă de 3—4 mm; peretele stîng are o grosime pînă la 15 mm, cu excepţia sugarilor, la care ambii pereţi ventriculari sînt de grosime aproximativ egală. 4) Reţeaua endocardică Purkinje este mai extinsă în porţiunile centrală şi apicală ale peretelui şi septului, bilateral. Această reţea este rară sau inexistentă în septul bazal.

Excitaţia inimii

Toate cunoştinţele noastre directe despre calea excitaţiei cardiace au fost obţinute prin experienţe pe animale de laborator, în special pe cîini. Deşi diferitele componente ale ECG canine au o durată egală cu 1/2 din cea a ciclului uman, se consideră că rezultatele obţinute la cîini sînt aplicabile la om. Această extrapolare este justificată de două fapte: 1) inima umană şi cea canină sînt anatomic similare, atît microscopic, cît şi histologic; 2)

de la ambele inimi [39, 43] pot fi înregistrate electrocardiograme de formă similară.

Centrul de comandă al inimii ; excitaţia atriului. După cum s-a arătat anterior (capitolele al 10-lea şi al 26-lea), o proprietate a ţesutului cardiac este automatismul — capacitatea de a bate ritmic fără stimuli externi. Celulele cu ritmul intrinsec cel mai rapid sînt denumite „celule centru de comandă" (celulele *„pacemaker"*). La animalele poichiloterme activitatea de centru de comandă pare să fie posibilă pentru toate părţile inimii, dar la animalele homeoterme indemne, activitatea de centru de comandă este limitată în mod normal la nodul sinoatrial (S-A) şi la nodul atrioventricular (A-V) (fig. 339). În mod normal, alte părţi ale sistemului Purkinje pot de

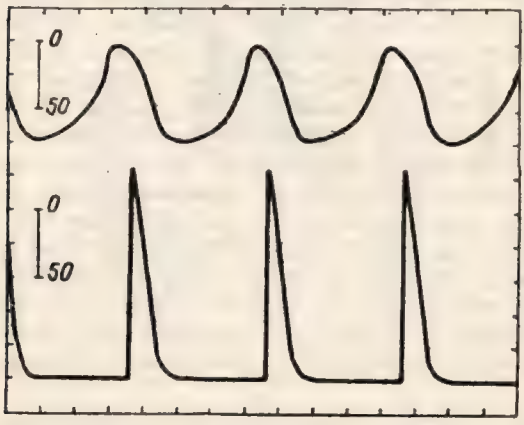


Fig. 339. — Traseul superior : potenţialele înregistrate cu un ultramicroelectrod în regiunea centrului de comandă. *Traseul inferior :* potenţialele înregistrate cu ajutorul unui al doilea ultramicroelectrod în ţesutul atrial normal. De notat, prepotenţialul diastolic cu amplitudine mai mică în înregistrarea din regiunea centrului de comandă ; de asemenea, de notat diferenţele de formă ale potenţialelor înregistrate la iepure. (După West şi colab., *J. Pharmacol.*, 1956, *117* : 245).

asemenea genera impulsuri, dar nu este sigur dacă toate porţiunile inimii de mamifere pot genera în mod normal impulsuri. Este însă clar că, chiar în cazul unor devieri minore de la fiziologia normală, bătăi extrasistolice (adică anormale) îşi pot avea originea atît în regiunile atriale, cît şi în cele ventriculare. Centrul de comandă cu ritmul intrinsec cel mai rapid va domina ritmul cardiac, iar impulsurile conduse de aici vor depolariza conductorii mai lenţi cu mai multă rapiditate decît sînt aceştia capabili să genereze impulsuri. În mod normal, centrul de comandă dominant este nodul S-A. Nodul A-V este centrul de comandă care se situează pe al doilea loc în ce priveşte rapiditatea ritmului ; dacă nodul S-A este deficient sau cu un ritm anormal încetinit, nodul A-V, este de obicei acela care va regla ritmul cardiac.

Procesul prin care nodul S-A şi A-V generează impulsuri nu este cunoscut. Este posibil ca aceste celule să difere de celelalte prin aceea că în starea de repaus sînt mai permeabile pentru sodiu şi de aceea, la sfîrşitul fiecărui ciclu, ele se pot depolariza progresiv pînă la nivelul la care are loc depolarizarea rapidă (vezi capitolul al 4-lea).

Propagarea activităţii în atriu începe în nodul S-A şi are loc sub forma unei unde similare cu aceea care se produce cînd o piatră este aruncată într-o apă liniştită. Forma eliptică a ariei de depolarizare iniţială este probabil rezultatul activităţii conductoare de ritm aproape simultane din mai multe puncte ale nodului S-A. Reprezentările excitaţiei atriale de

către Lewis [21] şi de către Puech [25] concordă în foarte mare măsură (fig. 340). Din regiunea nodului S-A, unda de depolarizare atrială înaintează cu o viteză puţin sub 1 m/sec. spre marginile celor două atrii şi ale septului interatrial. Pînă în prezent nu este cunoscută o cale specializată pentru excitaţia atrială; într-adevăr, se pare că nu există o astfel de cale, deşi unii anatomişti cred că există un sistem de conducere atrială [8]. Din cauza formei atriului şi a poziţiei sale în corp, putem considera că excitaţia atrială normală constă din trei unde divergente care se deplasează în jos, la dreapta şi uşor anterior faţă de nodul S-A, spre marginile atriale inferioare. Electrozii plasaţi

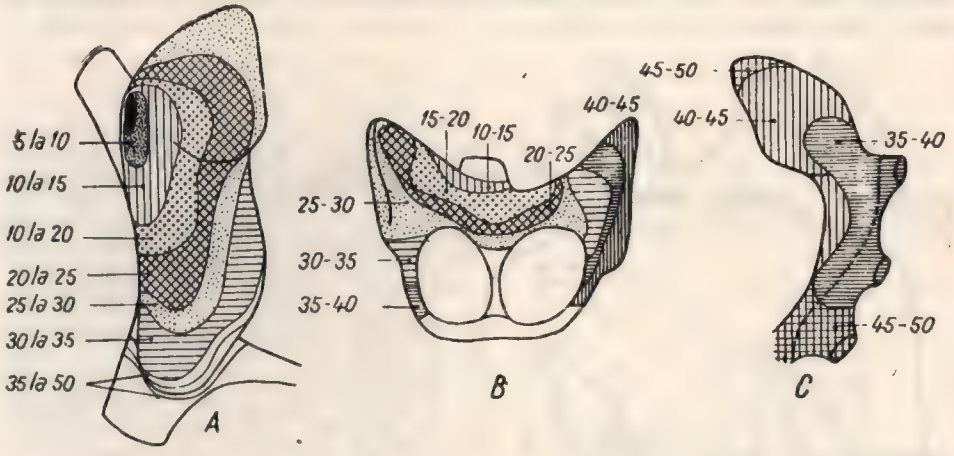


Fig. 340. — Calea şi modul de activare atrială. A — atriul drept şi urechiuşa dreaptă văzute din dreapta. Activitatea începe în nodul sinuzal *(negru)* şi înaintează spre marginile atriului. *B* — activarea atriilor; vedere din partea anterioară. *C* — activarea atriului stîng şi a urechiuşei stîngi. Umbrele arată zonele activate în decursul unei perioade de 5 milisec. Durata undei *P* a fost de 50 milisec. (După Puech, *L'activité éléctrique auriculaire*, Paris, Masson & Cie, 1916).

aproape oriunde în regiunea precordială (cu excepţia porţiunii de lîngă umărul drept), vor înregistra deci un potenţial pozitiv pe măsură ce atriul se depolarizează. Invers, derivaţia *VR* şi derivaţiile esofagiene vor înregistra o undă *P* negativă (fig. 341). Unda *P* are de obicei un contur rotund, neted, deşi poate prezenta uneori o ancoşă sau un vîrf; ea are o durată medie de 90 milisec. la om şi o amplitudine mai mică de 0,25 mV.

După cum am arătat (capitolul al 4-lea), faza iniţială de depolarizare în celulele cardiace este urmată de un platou, în decursul căruia potenţialul de membrană nu se modifică decît puţin. În această perioadă de „sistolă electrică", toate celulele sînt aproximativ în aceeaşi stare electrică şi virtual nu se scurge nici un curent de la o regiune la alta. În consecinţă nu se pot observa modificări de potenţial în derivaţiile electrocardiografice atît timp cît faza rapidă de repolarizare nu a produs sfîrşitul sistolei electrice şi nu a dat loc unui complex de repolarizare. În cursul platoului, celulele se află într-o stare refractară absolută şi relativă şi nu pot fi excitate prin stimulare electrică.

Repolarizarea atriului la cîine şi om se produce în mod normal în cursul depolarizării ventriculilor, iar potenţialul de repolarizare este anihilat

de potenţialele mult mai mari ale ventriculilor. Există astfel o perioadă izoelectrică între sfîrşitul depolarizării atriale şi începutul depolarizării ventriculare, deşi, după cum se va arăta, porţiuni din sistemul de conducere A-V se depolarizează în cursul acestei perioade. Numai rareori potenţialele ventriculare nu anihilează potenţialul de repolarizare atrial (denumit unda T_a) şi se poate observa o „imagine în oglindă" foarte mică a undei *P*. Este probabil, deşi nu există dovezi directe în sprijinul acestei presupuneri, că repolarizarea atriului se desfăşoară într-o direcţie similară cu aceea urmată de depolarizare. Deoarece sarcinile electrice în repolarizare sînt repartizate în sens opus de o parte şi de alta a limitelor dintre ţesutul în repaus şi cel activ, potenţialele care rezultă au o polaritate opusă celei constatate în

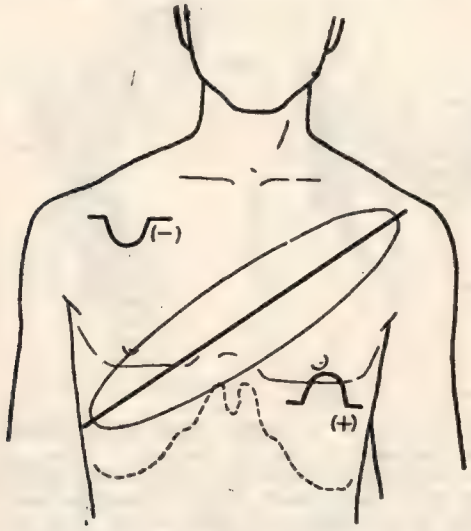


Fig. 341. — Diagrame ale formelor undelor P înregistrate în diferite puncte de pe suprafaţa corpului. Deoarece direcţia generală a activării atriale este de la braţul drept spre piciorul stîng, electrozii de pe partea superioară a corpului vor înregistra un potenţial negativ în timpul activării atriale; cei de pe partea inferioară a corpului vor înregistra un potenţial pozitiv. Va exista un plan, după cum se arată în desen, în care un electrod va înregistra atît o activitate pozitivă, cît şi o activitate negativă.

cursul depolarizării. Dimensiunile mici ale complexului de repolarizare sînt poate o urmare a faptului că, în cursul repolarizării, activitatea unor regiuni ale atriului anihilează activitatea altor regiuni. De asemenea, deflexiunea de repolarizare se produce în faza terminală (cea mai rapidă) de repolarizare celulară şi în această fază viteza modificării tensiunii se schimbă, fiind mult mai mică decît aceea înregistrată în cursul depolarizării.

Trecerea impulsului prin nodul atrioventricular. Perioada dintre începutul undei *P* şi începutul complexului *QRS* este denumită intervalul *P-R*. Acest interval se măsoară de la prima activitate atrială înregistrată pînă la începutul activităţii ventriculare şi are de obicei o durată de 0,12—0,2 secunde (în medie 0,16 secunde) la om şi 0,08 secunde la cîine. Potenţialele generate de nodul A-V şi de fibrele Purkinje sînt mult prea mici pentru a influenţa electrozii de pe suprafaţa corpului sau pentru a fi înregistrate de electrozii extracelulari care sînt situaţi la o distanţă mai mare decît cîţiva mm de aceste ţesuturi. Recent însă a devenit posibilă înregistrarea de potenţiale de la celulele din nodul A-V şi de lîngă acesta, atît cu electrozi intracelulari, cît şi cu electrozi extracelulari.

Musculatura atrială din regiunea de lîngă nodul A-V se depolarizează cînd depolarizarea atrială a fost realizată în proporţie de aproximativ 2/3. Înregistrările făcute cu electrozi intracelulari de Cranefield şi Hoffman [8]

(fig. 342) arată că se scurge o mare parte din intervalul dintre descărcarea atrială şi cea a fasciculului comun în timp ce unda electrică trece prin celulele din regiunea nodului A-V, celule care diferă prin caracteristicile lor electrice, atît de celulele atriale, cît şi de cele ale fasciculului comun, avînd în schimb caracteristici similare cu cele ale celulelor din nodul sinusal, aşa cum arată figura. Aceste celule au un prepotenţial diastolic, un ritm mai lent de depolarizare iniţială decît cel al altor celule cardiace şi un potenţial de acţiune mai mic.

Un electrod extracelular aplicat în regiunea nodului A-V a unui cîine [29] nu înregistrează potenţiale clare timp de 5—15 milisec. după depolariza-

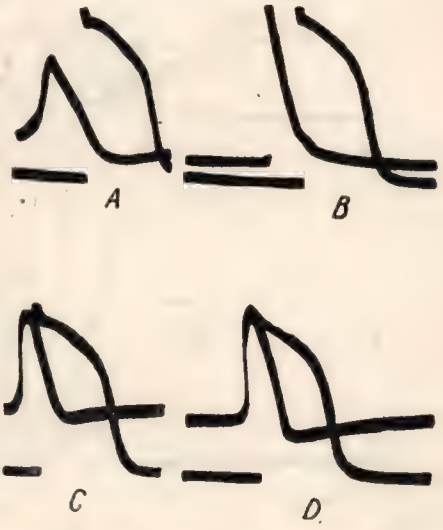


Fig. 342. — Înregistrările intracelulare din nodul sinuzal, muşchiul atrial, regiunea nodului A-V şi fasciculul comun. În scopul măsurării timpului, potenţialul mare care prezintă linia de bază cea mai joasă este repetat şi este înregistrat în vecinătatea fasciculului comun. *A* — potenţialul mai mic, care începe mai precoce, provine din regiunea nodului sinuzal. El arată un prepotenţial diastolic şi un ritm lent de depolarizare, cu absenţa unei depăşiri. *B* — potenţialul mai precoce care are un potenţial de repaus puţin mai scăzut decît acela al fasciculului comun şi care se depolarizează aproximativ în aceeaşi măsură, provine din muşchiul atrial obişnuit. Potenţialul atrial se produce întrucîtva mai tîrziu decît potenţialul care provine din nodul sinuzal. *C* — potenţialul mai precoce, din nodul A-V superior, prezintă o amplitudine mai redusă şi un prepotenţial diastolic mai mic după repolarizarea rapidă. *D* — un potenţial similar, cu un prepotenţial diastolic, apare ceva mai tîrziu şi mai apropiat în timp de depolarizarea fasciculului comun. Acest potenţial îşi are originea în regiunea centrală a nodului A-V. (Din Cranefield şi Hoffman, *Circulation Res.*, 1959, 7: 11).

rea celulelor atriale din regiunea nodală (fig. 343). La sfîrşitul acestui interval de timp, se înregistrează potenţiale nodale A-V. În înregistrările unipolare, nodul A-V superior prezintă un potenţial de sens negativ, care se dezvoltă lent (peste 10—15 milisec.), rămîne la valoarea sa negativă maximă o anumită perioadă şi revine mai rapid la zero. Potenţialul din centrul nodului este pozitivo-negativ, iar cel din extremitatea inferioară a nodului este pozitiv şi se termină printr-un potenţial cu sens negativ al fasciculului comun. Aceste potenţiale se observă numai în nodul A-V. Formele lor sînt similare, dar nu identice, cu cele înregistrate de la o undă care se propagă într-o bandă musculară (vezi capitolul al 4-lea) şi putem trage concluzia că conducerea *în interiorul* nodului A-V se aseamănă din punct de vedere calitativ cu conducerea din orice altă parte a inimii şi nu implică o transmisie chimică ca aceea constatată la joncţiunea mioneurală sau în sinapsele centrale.

Numeroase tulburări de conducere prin nodul A-V pot fi observate experimental. Termenul „bloc A-V de gradul întîi" defineşte o stare în care

intervalul dintre unda *P* şi complexul *QRS* este prelungit. Această stare poate fi provocată experimental, fie prin administrarea de medicamente (procaină, potasiu, glicozizi ai digitalei, acetilcolină), care încetinesc conducerea, fie prin stimularea atriului cu un ritm mai rapid decît 3 impulsuri/sec. În cazul celui de-al doilea procedeu, intervalul *P-R* creşte aşa cum arată fig. 344. Această creştere a intervalului *P-R* are loc din cauza încetinirii conducerii

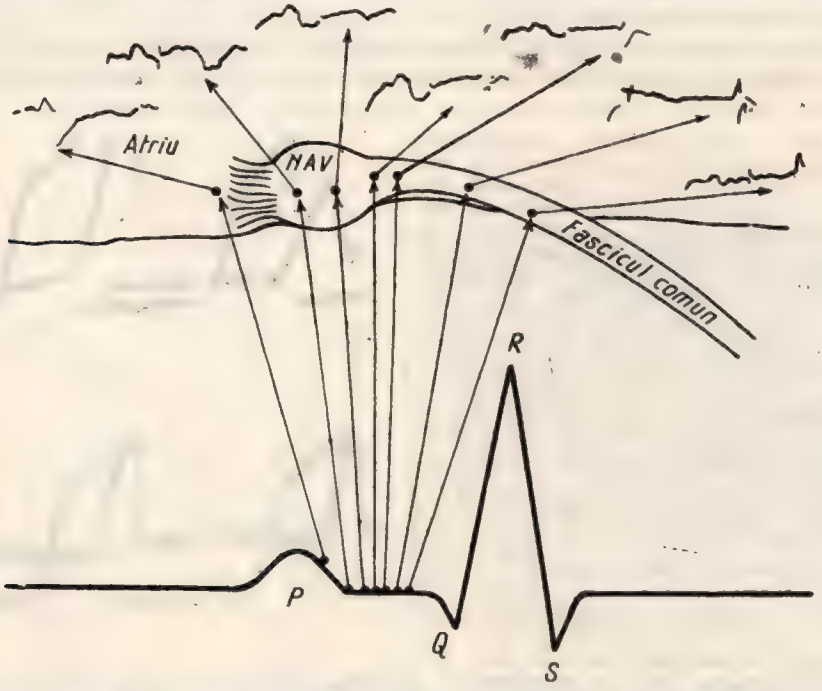


Fig. 343. — Potenţiale înregistrate extracelular în 7 puncte de lîngă nodul A-V şi regiunea fasciculului comun. Potenţialul din extrema stîngă este înregistrat din muşchiul atrial deasupra nodului A-V. După cum se poate vedea, el se produce în timpul coborîrii undei *P*. Al doilea potenţial din stînga provine de la capătul superior al nodului A-V. El prezintă un potenţial atrial urmat de un potenţial nodal A-V mare de sens negativ. Al treilea potenţial din stînga este înregistrat în zona de mijloc a nodului A-V. El reprezintă un potenţial atrial pozitiv-negativ, urmat de un potenţial rapid de sens negativ al fasciculului comun. Potenţialele fasciculului comun din zonele de mai jos prezintă o pozitivitate mai mare, devenind pozitive-negative în extrema dreaptă. După cum se poate vedea, o mare parte din intervalul dintre sfîrşitul undei *P* şi începutul complexului *QRS* este ocupată de fenomenele care se desfăşoară în regiunea nodului A-V. (Din Scher şi colab., *Circulation Res.*, 1959, 7: 54).

în celulele situate *între* fibrele atriale şi nodul A-V superior. Potenţialul nodal A-V se produce mai tîrziu decît în mod normal, dar configuraţia sa nu este modificată. Aceste celule sînt de asemenea cele mai susceptibile de a realiza un bloc A-V complet; aceasta înseamnă că impulsul ajunge în această regiune, dar nu pătrunde în nodul A-V sau în sistemul ventricular Purkinje.

Din cauza predispoziției sale la un bloc incomplet sau complet, regiunea nodului A-V poate fi considerată ca avînd coeficientul de siguranță cel mai mic din sistemul de conducere atrioventricular. Regiunea situată imediat deasupra nodului A-V este compusă din fibre musculare printre care se află țesut conjunctiv. Viteza de conducere mică (0,05 m/sec.) și coeficientul de mică siguranță din această regiune pot fi datorite unor

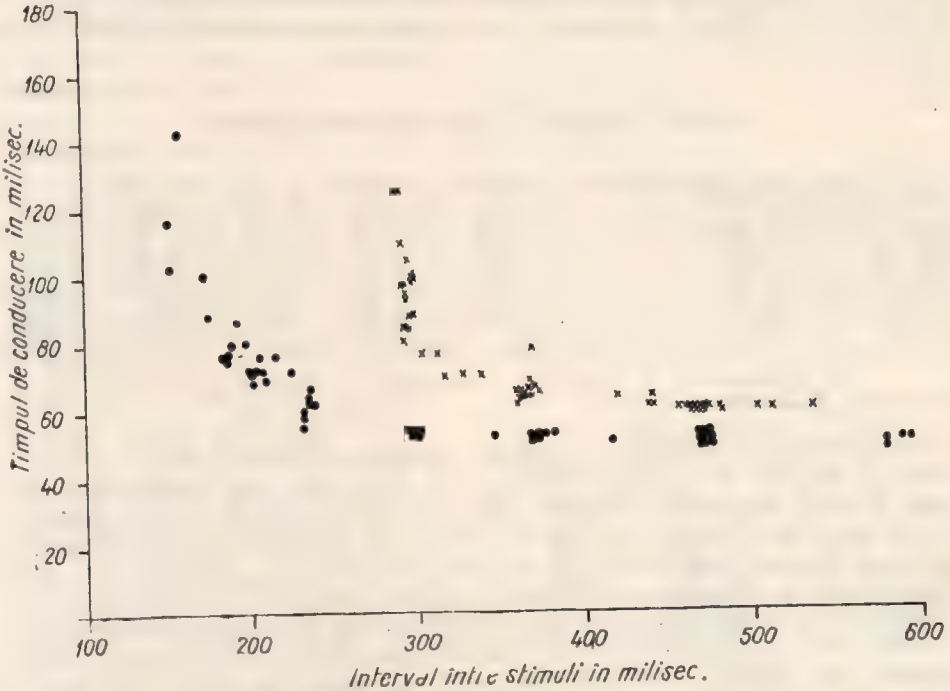


Fig. 344. — Stimulii aplicați pe nodul S-A la intervalele indicate determină timpii de conducere între nodul S-A și A-V indicați prin puncte. Conducerea retrogradă este indicată prin cruci. Cînd stimulii sînt aplicați pe nodul A-V, timpul de conducere este de la nodul A-V la nodul S-A.

proprietăți ale fibrelor musculare (dimensiunea lor mică) și/sau raporturilor geometrice cu nodul A-V. Este posibil ca, în transmiterea activării la nodul A-V, fibrele fine din această regiune să excite un volum de țesut mult mai mare decît propriul lor volum. Cînd conducerea trece de la un volum mic de fibre la un volum mai mare, poate fi prezent un curent de depolarizare relativ insuficient. Din cauza acestei lipse de curent este posibil ca celulele din zona inferioară să atingă mai încet pragul și prin aceasta este diminuat coeficientul de siguranță.

În interiorul nodului A-V, viteza de conducere (aproximativ 0,1 m/sec), este întrucîtva mai mare decît în regiunea situată imediat deasupra nodului. O dată nodul A-V excitat, impulsul trece la fibrele Purkinje din fasciculul comun și din fasciculele drept și stîng, precum și la ventriculi. Blocul de conducere de gradul I (încetinirea conducerii) *în interiorul* nodului este rar și se produce în cursul stimulării rapide numai în cazul unui

bloc important existent în prealabil în regiunea de deasupra nodului. Viteza de conducere în fibrele Purkinje ale fasciculelor este mult mai mare — pînă la 2,0 m/sec. — şi reflectă dimensiunile lor mari. Sistemul de conducere este sincitial şi răspunde după legea „totul sau nimic" la activarea atrială. Acest fapt a fost demonstrat de Weidmann [42] şi confirmat prin studiile cu electrozi extracelulari. Potenţialele înregistrate din fasciculele conducătoare în toate condiţiile au prezentat întotdeauna aceeaşi configuraţie în cursul conducerii atrioventriculare [29]. Figura 343 arată poziţia frontului de undă de activare la diferite momente între depolarizarea atrială şi ventriculară.

Tabelul 16

Limitele superioare ale intervalului P-R normal *

Frecvenţa cardiacă	Sub 70	71—90	91—110	111—130	Peste 130
Adulţi de statură înaltă	0,21	0, 20	0, 19	0, 18	0, 17
Adulţi de statură mică	0,20	0, 19	0, 18	0, 17	0, 16
Copii de 14—17 ani	0,19	0, 18	0, 17	0, 16	0, 15
Copii de 7—13 ani	0,18	0, 17	0, 16	0, 15	0, 14
Copii de 1 1/2— 6 ani	0,17	0,165	0,155	0,145	0,135
Copii de 0—1 1/2 ani	0,16	0, 15	0,145	0,135	0,125

* Din Ashman R. şi Hull E.: *Essentials of Electrocardiography*, ed. 2, New York, Macmillan Co., 1945.

În limitele frecvenţelor cardiace normale, intervalul *P-R* la om (tabelul 16) variază cu frecvenţa într-un sens opus celui descris mai sus. Intervalul *P-R* se scurtează progresiv cînd frecvenţa cardiacă variază între 70 şi 130 bătăi/min. Totuşi, tipul de bloc de gradul I produs la cîini se observă şi la om în cazul unor frecvenţe anormal de mari. Deci, pe măsură ce frecvenţa creşte în limitele normale, sistemul de conducere A-V este capabil să conducă la un ritm puţin mai rapid. Se presupune că această diferenţă între efectele unei creşteri de ritm în limitele normale şi efectele unor ritmuri anormal de rapide se datoreşte faptului că celulele se găsesc iniţial într-o stare fiziologică mai bună, iar ulterior devin incapabile să conducă cu ritmuri mai rapide. Intervalul *P-R* este scurt la copii, ceea ce reflectă probabil căile anatomice mai scurte şi frecvenţele cardiace mai rapide.

Activarea ventriculară. Ca şi în atriu, natura metodelor folosite a limitat determinarea directă a căilor de excitaţie ventriculară la animalele de experienţă. Activarea ventriculară a fost reprezentată amănunţit numai la cîine, deşi unele studii în această problemă au fost efectuate şi pe maimuţa *rhesus*; există dovezi după care datele obţinute pe inima de cîine sînt aplicabile la om [38, 43].

Experienţele clasice privind activarea ventriculară au fost efectuate de Lewis în 1915 [21]. Utilizînd electrozi de stimulare şi de înregistrare pe suprafaţa inimii, el a demonstrat că mişcarea generală a undei de excitaţie în perete are o direcţie din interior spre exterior. El a observat că timpul necesar pentru propagarea impulsului de la un punct de stimulare de pe suprafaţa ventriculară la un alt punct de suprafaţă la o distanţă oarecare nu a fost modificat în cazul secţionării muşchiului epicardic dintre aceste puncte. Din această observaţie el a tras concluzia că impulsul se propagă de la punctul de stimulare la endocard, străbate rapid suprafaţa endocardică şi apoi se propagă din interior spre exterior la punctul de înre-

gistrare. În realitate, unda străbate peretele cu o viteză mică, iar în endocard se transmite mai rapid, şi de aceea frontul de undă va forma uneori un unghi, atît cu suprafaţa endocardică, cît şi cu cea epicardică. În plus, Lewis a calculat vitezele de propagare pentru depolarizarea endocardică şi parietală, iar datele obţinute de el concordă cu cele măsurate direct. În sfîrşit, el a reprezentat grafic timpii de sosire ai undelor de activare pe suprafaţa ventriculară.

Reprezentările lui Lewis privind activarea suprafeţei ventriculare nu au permis descrierea căii de excitaţie în interiorul pereţilor, deşi această cale a fost dedusă cu aproximaţie [22]. În ultima decadă, desfăşurarea depolarizării ventriculare la cîine a fost reprezentată prin utilizarea unui dispozitiv de electrozi extracelulari, constînd din numeroase terminaţii electrodice de înregistrare de-a lungul unui ax central [11, 22, 24, 30].

A fost utilizat un dispozitiv cu 15 terminaţii electrodice împreună cu un aparat de înregistrare cu un osciloscop cu multe canale [30]. Terminaţiile sînt de obicei plasate la o distanţă de 1 mm de-a lungul unui ax central. Dacă acest electrod este inserat perpendicular faţă de peretele ventricular, activitatea din toată grosimea muşchiului poate fi înregistrată fără ca electrodul să fie deplasat. Se pot face două tipuri de înregistrări. În unul din aceste tipuri se înregistrează diferenţa de potenţial dintre fiecare terminaţie şi un punct „indiferent" (adică la distanţă), de obicei la suprafaţa corpului (fig. 345). Într-o

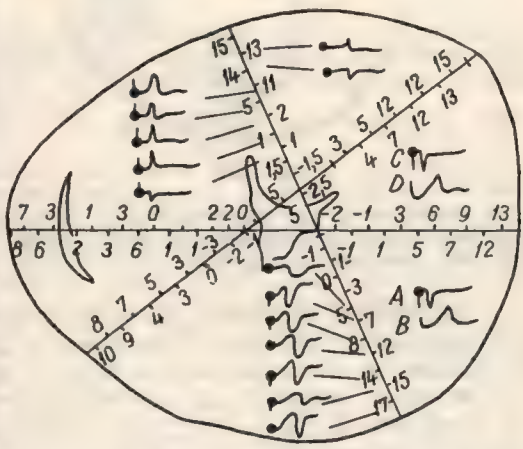


Fig. 345. — Secţiune transversală în inima de cîine, în apropierea apexului, arătînd potenţialele înregistrate în diferite puncte. Înregistrările unipolare apar sub linia orizontală, iar cele bipolare, deasupra. Majoritatea înregistrărilor unipolare din apropierea cavităţii prezintă un potenţial negativ *(în jos);* cele din apropierea suprafeţei inimii prezintă un potenţial pozitiv, urmat de un potenţial negativ. Înregistrările bipolare sînt în general dirijate *în sus,* arătînd că unda de activitate se deplasează din interior spre exterior în peretele stîng posterior. Momentul activităţii într-un punct este indicat de vîrful unei înregistrări bipolare. Numerele arată timpul activităţii locale, aşa cum a fost măsurat pe baza înregistrărilor bipolare.

Momentul activităţii locale poate fi stabilit cu aproximaţie prin găsirea unui punct de inflexiune în înregistrarea unipolară. Un astfel de punct de inflexiune marchează momentul în care activitatea generală devine din apropiată, îndepărtată. Potenţialul de referinţă la timp *A* şi electrocardiograma *B* au fost înregistrate simultan cu înregistrările unipolare; *C* şi *D* au fost înregistrate simultan cu înregistrările bipolare. Ultimele puncte care trebuie activate în perete sînt situate lîngă epicard, iar primele, lîngă endocard. Ultimul punct prezentat în secţiune este în centrul septului de-a lungul electrodului orizontal. (Din Scher şi Young, *Circulation Res.,* 1956, *4*: 461).

astfel de înregistrare „unipolară", potenţialul va fi pozitiv dacă suma întregii activităţi electrice intracardiace se apropie de punctul de înregistrare. Dacă activitatea se îndepărtează de acest punct, potenţialul va fi negativ. Astfel, formele potenţialelor pot indica deplasarea limitelor dintre muşchiul în repaus şi cel activ. În celălalt tip de înregistrare, denumit „bipolar", este înregistrată

diferența de voltaj dintre două terminații adiacente pe electrod. O astfel de înregistrare nu este influențată de activitatea la distanță, ci indică exact activitatea dintre cele două terminații (fig. 346). Tehnica de înregistrare cu canale multiple face posibilă determinarea timpului de activitate în numeroase puncte — pînă la 900 într-o singură experiență — prin inserarea unui număr mare de electrozi în regiuni diferite, în ventricul. Timpul de activitate este determinat

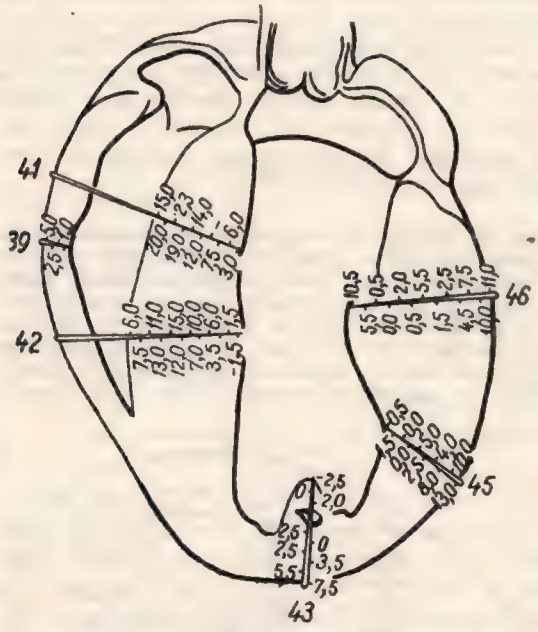


Fig. 346. — Secțiune coronară în inima de cîine, prezentînd timpul de activare în numeroase puncte de-a lungul a 6 electrozi. În perete, activitatea se propagă în general din interior spre exterior. Există totuși numeroase inversări de direcții. Sub mușchiul papilar de-a lungul electrodului 46, unda de activitate se transmite spre endocard și spre epicard. Septul este excitat prin unde care se propagă central de la ambele suprafețe ale septului. Ultimele puncte activate se găsesc în mijlocul septului bazal.

prin referirea la un punct oarecare fix din ventriculi și astfel devine posibilă desenarea unei planșe care să indice cele trei dimensiuni ale căii urmate de unda de depolarizare (fig. 347).

Propagarea activității într-o secțiune coronară a unei inimi de cîine ilustrează unele caractere predominante ale procesului. Deși secțiunea prezentată în fig. 346 nu conține primele și ultimele puncte activate, în ventriculi se poate vedea că direcția generală a excitației în peretele drept și cel stîng este de la interior spre exterior. De asemenea se poate vedea că procesul nu este pe deplin uniform; direcția activării se poate inversa, în special în regiunile de lîngă endocard și de dedesubtul mușchilor papilari și trabeculelor. Cea mai mare porțiune a septului este excitată de la ambele suprafețe endocardice prin unde care se propagă spre centrul său; totuși, activarea septului bazal are loc predominant de la stînga.

Viteza medie de conducere prin mușchiul ventricular este de aproximativ 0,3 m/sec. Calcularea acestei viteze necesită utilizarea unei reprezentări tridimensionale a activității, precum și măsurarea timpului și distanței dintre două poziții succesive ale frontului de undă. Dacă viteza este calculată într-o altă direcție decît aceea urmată de unda de activare, valoarea obținută va fi prea mare. Ar rezulta că viteza undei de activare pe suprafața endocardică este de cîțiva m/sec., dar aceasta este o viteză aparentă provenită din activarea aproape simultană a unui număr mare de puncte de pe endocard. Dacă viteza endocardică este stabilită prin

stimularea unui punct endocardic şi înregistrarea propagării activităţii rezultante, viteza este de circa 1 m/sec [31]. Aceste aspecte generale ale excitaţiei ventriculare sînt larg acceptate, deşi există divergenţe asupra gradului de inversare a direcţiei în peretele stîng şi asupra excitaţiei septului [11,22].

Activarea miocardului parietal. Propagarea activităţii în apropierea endocardului a fost greu de stabilit. Unii autori susţin că cea mai mare parte a grosimii peretelui este excitată simultan [24] şi acest

Fig. 347. — Calea excitaţiei ventriculare normale la cîine, aşa cum a fost observată prin urmărirea gradului de depolarizare la 0,5, 12, 18 şi 25 milisec. după începutul complexului *QRS*. Desenele mici, reprezentînd inima, arată poziţiile planurilor în care au fost luate înregistrările.

Derivaţia electrocardiografică a II-a este reprezentată pentru a indica durata totală a activităţii electrice.

La 0 milisec. este activă o mică porţiune a muşchiului care mărgineşte cavitatea stîngă. Acest volum muscular este prea mic pentru a da naştere unei deflexiuni în ECG periferică la această amplificare. La 5 milisec. după începutul *QRS*, un con incomplet şi neregulat de activitate mărgineşte cavitatea stîngă, în cea mai mare parte cu aspect septal, iar un con mai mic înconjură cavitatea dreaptă. La 12 milisec. după începutul *QRS*, aceste două conuri s-au unit în cele trei secţiuni inferioare şi formează o uşoară joncţiune în secţiunea superioară. Inima conţine acum un con de muşchi depolarizat în interiorul unui con incomplet de muşchi aflat încă în stare de repaus. De remarcat, propagarea activităţii electrice anterior la dreapta. În felul acesta, activitatea din porţiunile posterioară şi stîngă ale ventriculilor nu întîmpină nici o opoziţie. Acest tip de excitaţie continuă în următoarele 6 milisec. După 18 milisec., tabloul este în general nemodificat, deşi porţiunea de muşchi depolarizat este desigur mai mare; fracţiunea în stare de repaus din porţiunea posterioară şi stîngă s-a micşorat. La 25 milisec. după începutul complexului *QRS*, mai rămîne de excitat numai o mică porţiune musculară din regiunea posterioară şi laterală a peretelui stîng şi a septului bazal.

fapt a fost citat ca o dovadă că porţiunea cea mai mare a muşchiului parietal, în special cea care mărgineşte epicardul, este „tăcută" din punct de vedere electric. Alţi cercetători au constatat că numai o porţiune mică a peretelui este excitată concomitent. Deşi în unele părţi ale peretelui excitaţia nu se propagă direct de la interior la exterior, mişcarea generală în pereţi are totuşi acest sens. În peretele drept, activitatea se transmite totdeauna de la interior la exterior.

Activarea septului. Sodi-Pallares şi colab. [22] au tras concluzia că septul este excitat aproape în întregime de la stînga şi că în sept, la joncţiunea acelor porţiuni care sînt activate de la dreapta şi de la stînga

se află o „regiune de întîrziere". „Regiunea de întîrziere" descrisă de Sodi-Pallares pare să rezulte dintr-un artefact experimental. Întrucît există un număr mai mare de fibre Purkinje la marginea septală stîngă lîngă baza inimii, regiunea bazală a septului este excitată aproape în întregime de la stînga la dreapta. Şi aici există, după cum s-a stabilit, o prepondereneţă precoce a activităţii de la stînga la dreapta în complexul *QRS*.

Detalii de activare ventriculară (vezi fig. 347) [30, 32]. Activitatea este de obicei iniţiată cu cîteva milisec. mai devreme în stînga decît în dreapta. În stînga, activitatea începe în două arii separate, inervate de terminaţiile anterioare, respectiv posterioare, ale fasciculului stîng. Activitatea cea mai precoce din dreapta se produce la nivelul terminaţiei septale a fasciculului drept în regiunea muşchiului papilar anterior al ventriculului drept. Chiar dacă activitatea nu începe mai precoce în stînga, o porţiune mai mare de ţesut este activată precoce de această parte în depolarizarea ventriculară. Activitatea precoce din stînga este orientată de la stînga la dreapta, iar activitatea mai redusă şi de obicei mai tardivă din dreapta este orientată de la dreapta la stînga. Rezultanta acestor forţe opuse este îndreptată spre dreapta.

Imediat după activarea regiunilor de lîngă terminaţiile septale ale fasciculelor, impulsul se transmite foarte rapid pe o porţiune întinsă a endocardului lîngă vîrful inimii şi în regiunea centrală de ambele părţi. Această activare rapidă este posibilă deoarece sistemul de conducere se ramifică larg de-a lungul endocardului în ambele părţi. Putem compara conducerea intraventriculară cu un arbore, impulsurile pornind de lîngă trunchi. Deşi viteza de propagare este de numai 1 m/sec., impulsul ajunge la ramurile periferice şi excită miocardul subendocardic aproape simultan în mai multe locuri. În decursul unei perioade scurte, cea mai mare parte a endocardului central şi apical este activată de ambele părţi, iar impulsul se poate transmite acum într-o singură direcţie generală, de la endocard la epicard.

Excitaţia rapidă a endocardului produce, de ambele părţi, conuri incomplete de muşchi depolarizat, care se extind prin ambii pereţi şi prin sept. Atît la 5 milisec., cît şi la 10 milisec. după începutul complexului *QRS*, aceste conuri se extind prin mişcarea de înaintare a undei în afară în pereţi şi spre centrul septului. Din punct de vedere electrocardiografic, o consecinţă a dublei invadări a septului este aceea că forţele septale tind să se anihileze una pe alta. La 12 milisec. după începutul *QRS*, conurile s-au unit în sept şi au trecut prin el pe suprafaţa ventriculului drept mai subţire. Ca o consecinţă a extinderii pe suprafaţa epicardică dreaptă anterioară nu mai există o limită între ţesutul activ şi cel în repaus din această regiune, iar limita din porţiunea stîngă şi cea posterioară a inimii nu mai întîmpină nici o opoziţie. La 18 milisec. după începutul *QRS*, invazia suprafeţei ventriculare centrale stîngi şi drepte este completă. În acest moment, o porţiune subţire de ţesut, care se întinde de la bază la apex în peretele stîng lateral şi posterior, ca şi o porţiune din septul bazal, rămîn în stare de repaus. La sfîrşitul celor 25 milisec., o regiune mică din peretele stîng posterior şi alta din septul bazal au rămas neexcitate. Activitatea din aceste regiuni, orientată de la apex la bază, continuă pînă la sfîrşitul complexului *QRS*. O cercetare referitoare la ultimele regiuni depolarizate a arătat că acestea sînt situate în septul bazal care mărgineşte atriul.

Activarea ventriculară şi complexul QRS. Forma complexului ventricular înregistrat la suprafaţa corpului este determinată de tipul activării ventriculare, de derivaţia ECG şi de poziţia inimii în torace. Inima unei persoane normale poate fi orientată orizontal sau vertical, sau axul său poate fi situat între aceste două extreme. De aceea direcţia undei de activare va varia faţă de punctele de înregistrare de pe suprafaţa corpului, în funcţie de poziţia inimii ; de asemenea, procesul de activare variază, fără îndoială, de la un individ normal la altul, în raport cu anumite caractere anatomice ca grosimea peretelui, distribuţia ţesuturilor Purkinje etc.

În experienţele referitoare la tipurile de activare, inima de cîine este deseori situată aproape vertical în torace. Inima umană are o orientare foarte diferită. Ventriculul drept este situat anterior, iar cel stîng posterior. Septul este uşor înclinat anterior spre apex, iar axul bază-apex al inimii este deseori paralel cu diafragma (fig. 338, 348). Electrocardiograma ven-

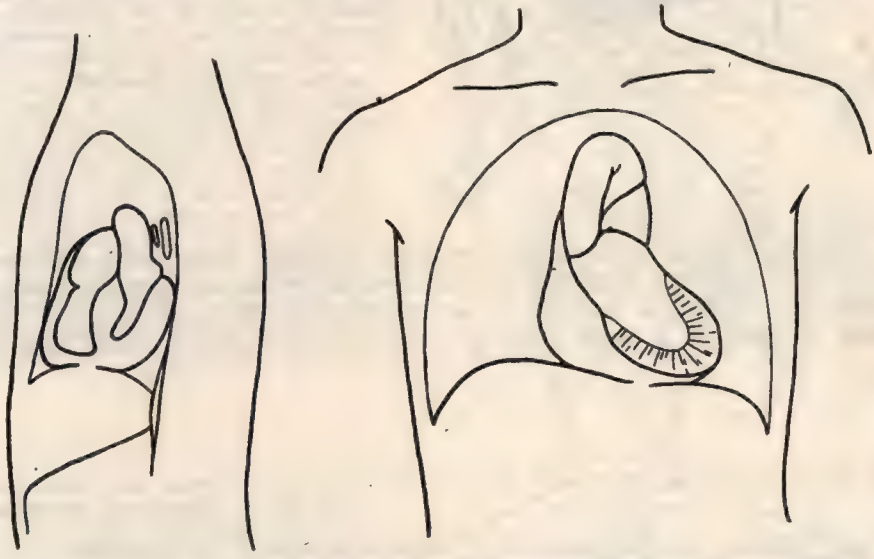


Fig. 348. — Poziţia inimii în raport cu suprafaţa corpului la om. Ventriculul drept este situat anterior, iar cel stîng posterior, cînd sînt privite din stînga. Privit din faţă, ventriculul stîng este spre stînga şi în sus.

triculară umană poate fi totuşi realizată cu mică aproximaţie dacă transpunem tipul de activare al cîinelui la toracele uman.

După cum s-a arătat, faza iniţială a activităţii ventriculare este de obicei orientată de la stînga la dreapta în sept şi provine dintr-o activitate iniţială de la stînga la dreapta mai precoce şi/sau mai intensă. Această activitate transpusă la inima umană (fig. 349) va genera o undă orientată spre dreapta, cranial (deoarece partea stîngă a septului este situată caudal) şi poate uşor anterior. Această undă va produce o deflexiune negativă iniţială în derivaţiile I, II şi III, care explică unda *Q*. Pentru derivaţiile din regiunea precordială, tabloul este de asemenea clar. Derivaţiile din

partea dreaptă a toracelui (V_1 şi V_2) se află în faţa părţii pozitive a frontului de undă şi înregistrează o deflexiune în sus, în timp ce derivaţiile din extrema stîngă (V_5 şi V_6) înregistrează o deflexiune negativă.

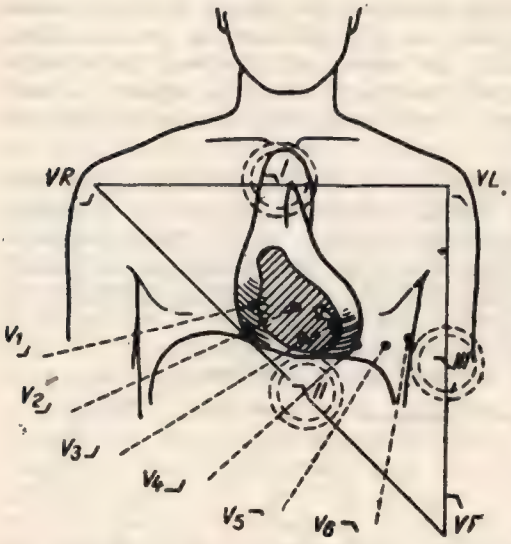


Fig. 349. — Direcţia medie a activităţii în faza cea mai precoce a complexului QRS, transpusă de la inima de cîine la inima umană. Iniţial, activitatea se desfăşoară de la stînga la dreapta în sept. Ca rezultat al poziţiei septului în toracele uman se produce o deflexiune negativă în toate derivaţiile bipolare ale membrelor, o deflexiune pozitivă în *VR* şi în derivaţiile din partea dreaptă a regiunii precordiale (V_1 prin V_4) şi o deflexiune negativă în V_5, V_6, *VL* şi *VF*.

Imediat după ce începe invadarea septului (fig. 350), conducerea rapidă prin sistemul Purkinje are ca rezultat un aspect neregulat de propagare din interior la exterior în pereţi; trecerea de la prima fază a activităţii la această a doua fază, principală, a activităţii ventriculare este

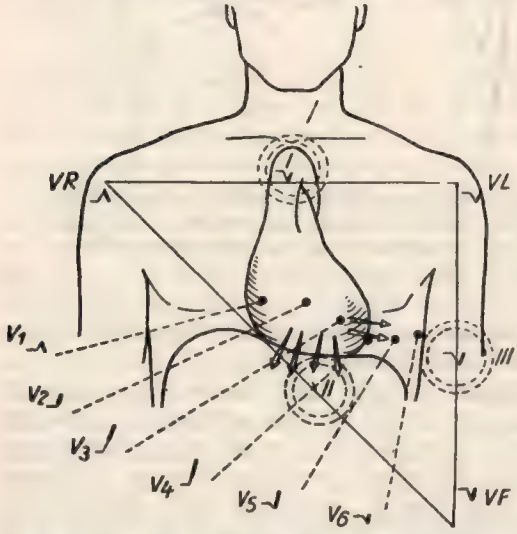


Fig. 350. — După ce aproximativ 1/4 din intervalul *QRS* a trecut, activitatea se desfăşoară de la stînga la dreapta în sept, iar activitatea de la interior la exterior în perete a început. Activitatea totală se desfăşoară în aşa fel încît potenţialele se apropie de zero în toate derivaţiile pentru extremităţi, atît în cele bipolare, cît şi în cele unipolare, şi în V_1 şi V_6. Alte derivaţii toracice sînt pozitive, deoarece activitatea este propagată spre apex şi peretele stîng liber.

lină. În sept, activitatea de la stînga la dreapta este uşor predominantă. Săgeţile perpendiculare pe frontul de undă care înaintează reprezintă vectorul instantaneu al depolarizării. La 5 milisec. după începutul *QRS* la

cîine (prin comparaţie, la 12 milisec. după începutul *QRS* la om), direcţia medie a acestor săgeţi arată un tip de activitate orientat uşor anterior la dreapta şi de la bază la apex. Un astfel de tip de activitate va avea ca rezultat deflexiuni negative în derivaţiile a II-a şi a III-a şi o deflexiune mică sau nici o deflexiune în derivaţia I, care poate fi pozitivă sau negativă în acel moment. Potenţialele derivaţiilor de pe suprafaţa toracică anterioară vor diferi în oarecare măsură de cele care se produc în faza mai precoce, deoarece derivaţiile din dreapta nu vor „vedea"* nici activitatea care se apropie (de la stînga la dreapta), nici pe cea care se îndepărtează (de la bază la apex). Activitatea care se apropie se va desfăşura în peretele drept şi pe suprafaţa septală stîngă, iar activitatea care se îndepărtează în peretele stîng şi pe suprafaţa septală. În acest moment,

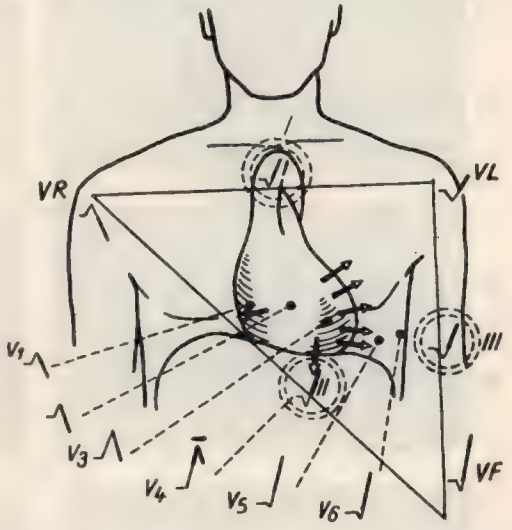


Fig. 351. — La aproximativ jumătate din intervalul *QRS*, extinderea activităţii la ventriculul drept anterior a lăsat relativ fără opoziţie forţele care se deplasează la stînga posterior. Rezultatul îl constituie o deflexiune negativă în derivaţia *VR* şi deflexiuni pozitive în toate celelalte derivaţii ale extremităţilor. Derivaţiile din extrema dreaptă a toracelui (V_1 şi V_2) „văd" acum activitatea negativă; potenţialul în V_3 este aproape de zero, iar potenţialele în V_4, V_5 şi V_6 sînt pozitive.

potenţialul din aceste derivaţii este mic sau chiar absent, iar în V_3 se înregistrează o deflexiune pozitivă.

La 15 milisec. după începutul *QRS* la cîine (fig. 351), reunirea celor două mase separate de ţesut activat din jurul ventriculului a dat naştere la forţe puternice dirijate posterior, spre stînga şi în jos. Extinderea activităţii la peretele anterior drept a redus în mare măsură componenta de la stînga la dreapta, iar activitatea generală este dirijată apical, posterior şi la stînga, în peretele stîng apical, anterior şi lateral. O oarecare activitate opusă, din interior spre exterior, persistă în peretele drept bazal. În acest moment vor apărea deflexiuni pozitive în toate derivaţiile standard ale extremităţilor, iar derivaţiile din partea stîngă a toracelui vor „vedea" o activitate care se apropie. Continuarea acestui tip de activitate are ca rezultat dispariţia eventuală a frontului de undă în partea anterioară, la dreapta şi în porţiunile centrală şi apicală a inimii. De aceea, derivaţiile precordiale situate deasupra vor înregistra potenţiale negative.

* Ceea ce se înţelege prin termenul de „a vedea" pentru un electrod este explicat în capitolul al 3-lea.

Tipul general de activitate care urmează imediat după cel de mai sus, adică aproximativ la jumătatea drumului prin complexul *QRS*, constituie o continuare a mişcării spre porţiunea subţire a peretelui posterior lateral al ventriculului stîng — care rămîne în stare de repaus — şi o mişcare mai redusă spre septul bazal. Depolarizarea ajunge la vîrful inimii în dreapta, dar o porţiune musculară oarecare din regiunea apicală a ventriculului stîng mai rămîne nedepolarizată. Rezultatul este o undă care se deplasează posterior, spre stînga şi uşor spre apex. Din nou derivaţiile extremităţilor vor înregistra potenţiale pozitive. Derivaţiile toracice, cu excepţia derivaţiilor V_5 şi V_6, vor fi totuşi negative.

În cele din urmă, după depolarizarea completă a regiunilor apicale (25 milisec.), adică în ultima pătrime a complexului *QRS*, o undă se de-

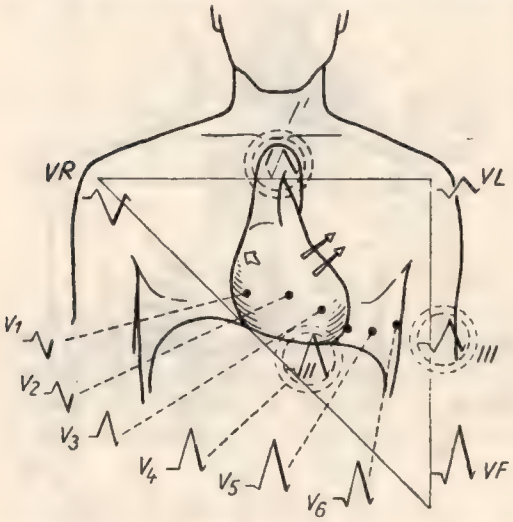


Fig. 352. — În porţiunea terminală a complexului *QRS*, activitatea este orientată spre stînga şi posterior în porţiunea bazală a ventriculului stîng şi bazal în porţiunea superioară a septului. Acest fenomen are ca rezultat potenţiale care sînt mici în toate derivaţiile. Deflexiunea în *VR* este pozitivă, în timp ce deflexiunile în toate celelalte derivaţii ale membrelor sînt negative. Potenţialele revin acum la zero de la vîrful negativ în V_1 şi V_2 şi de la vîrful pozitiv în V_4, V_5 şi V_6. Această activitate are ca rezultat potenţialele uşor negative în V_3, V_4, V_5 şi V_6.

plasează spre baza ventriculului stîng, în special posterior şi de la apex la bază în sept. Această undă este relativ ineficientă în a produce potenţiale în derivaţia I, deşi derivaţiile a II-a şi a III-a prezintă un potenţial negativ; potenţialele în derivaţiile toracice vor fi mici, dar în general negative (fig. 352).

În fig. 347 se poate vedea că procesul prezintă o mare simetrie în jurul axului longitudinal al inimii. În diferite momente, activitatea se desfăşoară în direcţii opuse în pereţii laterali şi/sau în sept. Această simetrie a depolarizării duce la „anihilarea" unei părţi importante din activitatea electrică cardiacă, aşa cum este aceea înregistrată de pe suprafaţa corpului. S-a apreciat că potenţialele înregistrate reprezintă 5—10% din ceea ce ar fi de aşteptat dacă nu ar interveni anihilarea [28]. Orice stare care modifică desfăşurarea depolarizării ventriculare în aşa fel încît să reducă această anihilare va produce, desigur, o creştere a potenţialelor înregistrate în una sau mai multe derivaţii. Acest lucru este valabil pentru blocul de ramură şi pentru multe tipuri de infarcte, precum şi pentru cazurile în care impulsul îşi are originea în sedii anormale.

Pentru a rezuma, putem împărţi activarea ventriculară în trei faze, însă trebuie să reamintim că ele se succed lin şi nu sînt separate între

ele. Prima din aceste faze este orientată de la stînga la dreapta şi anterior în sept. A doua, constînd dintr-o activitate de la interior la exterior în perete, plus o dublă invadare a septului, declanşează forţe foarte puternice orientate de la bază la apex, întrucîtva posterior şi spre stînga. Faza finală este activitatea — orientată de la apex la bază, spre stînga şi posterior — care rezultă din activarea peretelui stîng posterior bazal şi a septului bazal. O electrocardiogramă normală cu 12 derivaţii este prezentată în fig. 353.

Repolarizarea ventriculară. În majoritatea derivaţiilor electrocardiografice la om, unda *T* are aceeaşi polaritate electrică ca şi complexul

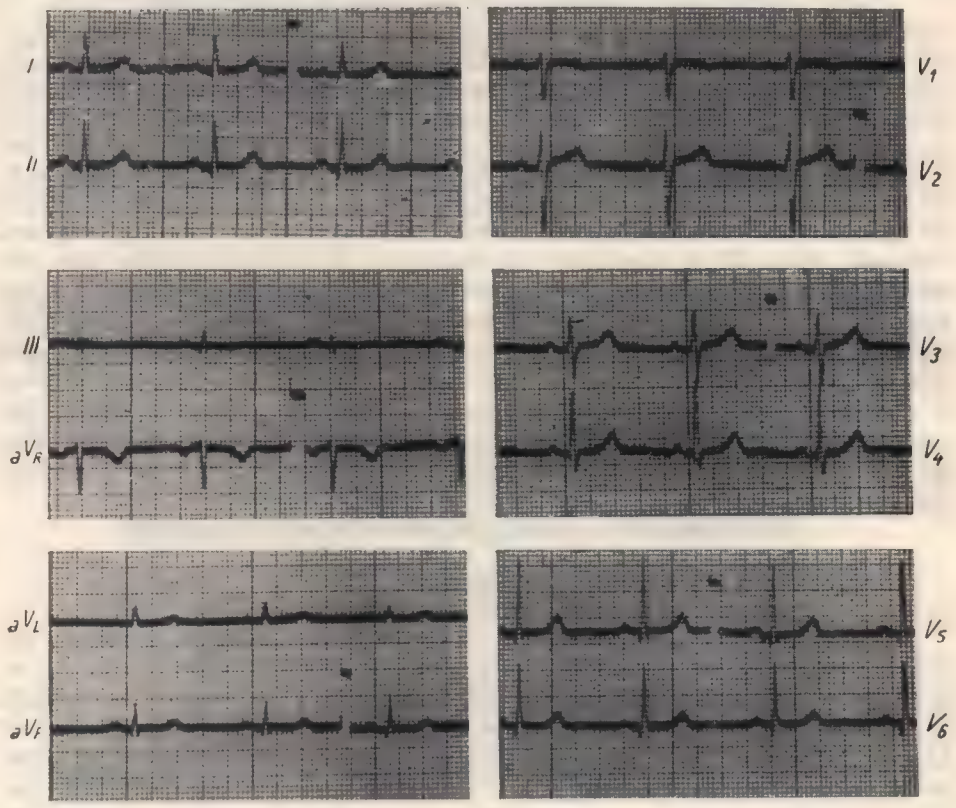


Fig. 353. — O electrocardiogramă normală cu 12 derivaţii. (Din Winsor, ed. *Electrocardiographic text-book*, New York, American Heart Association, 1956).

QRS, adică este de obicei ascendentă (fig. 353). Deoarece modificările electrice de o parte şi de alta a limitelor celulare sînt dispuse opus în cursul repolarizării şi depolarizării, polaritatea ar fi opusă dacă repolarizarea ar urma aceeaşi cale ca depolarizarea. De aceea, repolarizarea nu urmează aceeaşi cale şi, într-adevăr, calea tinde să fie de sens opus. În legătură cu aceasta este important să analizăm dacă repolarizarea este propagată electric.

În studii cu electrozi intracelulari, efectuate de Cranefield şi Hoffman [8], ca şi de Weidmann [42], repolarizarea unei fibre a fost provocată

printr-o stimulare adecvată (de exemplu prin stimuli care produc negativarea *interiorului* fibrei) şi s-a putut propaga printr-o fibră. În ţesutul cardiac introdus în soluţii cu concentraţii mici de calciu, repolarizarea provocată se poate propaga prin mai multe fibre. Este însă problematic dacă în mod normal repolarizarea se propagă în ventriculi. Calculele densităţii curentului arată că curentul care se scurge în timpul repolarizării reprezintă mai puţin de 1% din cel care se desfăşoară în cursul depolarizării. Un curent atît de mic nu poate, probabil, să dea naştere unei unde propagate.

Dacă repolarizarea nu este propagată, poate apărea curios faptul că configuraţia undei *T* este consecventă în condiţii normale. S-a presupus că mai mulţi factori reglează desfăşurarea repolarizării; printre aceştia sînt temperatura şi presiunea. Conform unei teorii, presiunea diferenţială intraparietală favorizează iniţierea unei repolarizări în straturile externe şi repolarizarea se produce ulterior lîngă endocard. Potenţialele din cavităţile drepte şi stîngi ale inimii sînt negative în cursul repolarizării. În interpretarea lui Sodi-Pallares [22] aceste constatări arată că unda *T* rezultă în mod normal din propagarea repolarizării de la exterior în interiorul peretelui stîng. El a considerat de asemenea că forţele electrice din alte porţiuni ale ventriculilor se anihilează unele pe altele şi că peretele drept şi septul sînt „tăcute" din punct de vedere electric în cursul repolarizării, adică în ele nu există o direcţie clară de repolarizare, ci procesul se desfăşoară la întîmplare. Datele disponibile nu permit acceptarea completă a nici uneia din teoriile referitoare la repolarizarea ventriculară, deşi „calea" normală de repolarizare este în aparenţă independentă de calea de depolarizare, iar calculele statistice arată că în general ar fi opusă acesteia din urmă.

Aritmiile

Termenul de aritmie se referă la tulburările frecvenţei cardiace, ritmului cardiac şi succesiunii în care sînt excitate cavităţile. Aritmiile au două cauze principale: tulburările de formare a impulsului şi tulburările de conducere. În primul caz, impulsul poate fi generat în locul normal (nodul S-A), dar cu un ritm anormal, sau o altă porţiune a miocardului poate funcţiona ca centru de comandă al inimii. Originea bătăii cardiace în nodul A-V este anormală, chiar dacă acest ţesut posedă în mod normal capacitatea de a genera impulsuri. Aritmiile pot rezulta de asemenea din activitatea de centru de comandă în ramurile sistemului de conducere, sau chiar în ţesuturi nespecializate, zone care în mod normal nu generează impulsuri.

Ritmul sinuzal. Termenul *ritm sinuzal normal* arată că centrul de comandă este situat în nodul S-A şi că frecvenţa cardiacă este constantă şi în limite normale. În starea denumită *aritmie sinuzală* (fig. 354), întîlnită în mod obişnuit la copii şi tineri, frecvenţa cardiacă creşte în timpul inspiraţiei şi descreşte în timpul expiraţiei. Aritmia sinuzală nu este patologică şi este cel mai frecvent observată cînd individul este în stare de repaus; ea poate să dispară cînd frecvenţa cardiacă creşte. Complexele

electrocardiografice vor avea, desigur, o configurație normală în cazul unei inimi normale.

În anumite tulburări, impulsul își are originea în nodul sinuzal, dar la un ritm sub/sau deasupra limitelor normale. În bradicardia sinu-

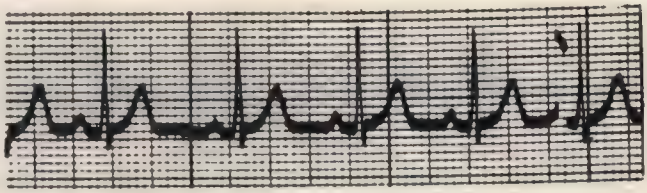


Fig. 354. — Aritmie sinuzală. Derivația a II-a la un copil. Intervalele dintre complexele *QRS* succesive de la stînga la dreapta sînt 17, 15, 15 și 13 mm sau 680, 600, 600 și 520 milisec. respectiv. Frecvențele cardiace calculate pe această bază vor fi de 88, 100, 100 și 115 bătăi/min. (Din Winsor, ed. *Electrocardiographic text-book*, New York, American Heart Association, 1956).

zală (fig. 355), ritmul la care nodul S-A generează impulsuri este subnormal; frecvența cardiacă este de sub 60 bătăi/min., dar numai rareori scade pînă sub 40 bătăi/min. Invers, în tahicardia sinuzală frecvența car-

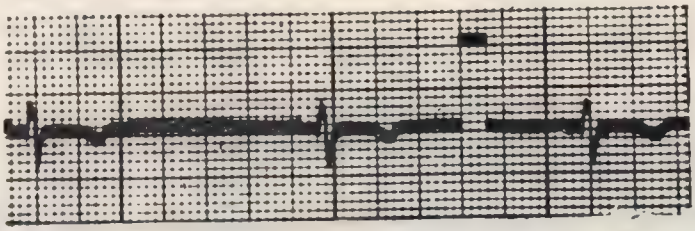


Fig. 355. — Bradicardie sinuzală. Derivația a III-a la un atlet. Intervalul dintre complexele *QRS* este de 1 400 milisec. (34 milisec. × 40 milisec./mm). Se observă de asemenea o oarecare aritmie sinuzală. Frecvența cardiacă este de 43 bătăi/min. (Din Winsor, ed., *Electrocardiographic text-book*, New York, American Heart Association 1956).

diacă depășește 100 bătăi/min. (fig. 356), deoarece nodul sinuzal produce impulsuri la un ritm accelerat. Abstracție făcînd de modificarea de ritm, complexul electrocardiografic este normal în fiecare din aceste stări și definițiile date sînt oarecum arbitrare. La copii, pulsul normal în stare de repaus este deseori de 120 bătăi/min. sau chiar mai mult. Cînd ritmul depășește 160 bătăi/min. este vorba de starea denumită în mod obișnuit *tahicardie atrială*, în care caz centrul de comandă al inimii este țesutul atrial. În tahicardia atrială paroxistică, revenirea la ritmul sinuzal este abruptă, iar în cursul accesului paroxistic ritmul este foarte regulat. Tahicardia paroxistică de origine sinuzală este rară; centrul de comandă al inimii, în acest caz, este de obicei un focar atrial situat în afara nodului sinuzal. După cum se va arăta, această stare poate produce un bloc

A-V. Blocul A-V este uneori influențat de presiunea exercitată asupra sinusului carotidian sau asupra globilor oculari, proceduri care activează receptorii care scad reflex frecvența cardiacă. Tahicardia ventriculară va fi discutată mai jos. Flutterul atrial și fibrilația, două tulburări în care ritmul

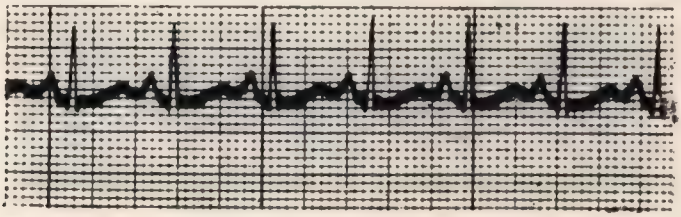


Fig. 356. — Tahicardie sinuzală la un copil de 13 ani. Derivația a II-a. Frecvența cardiacă este de 130/min.; centrul de comandă al inimii este situat în nodul sinuzal, deoarece fiecare complex *QRS* este precedat de o undă *P* la un interval normal. La copiii de această vîrstă, frecvența cardiacă nu ar trebui să depășească 109 bătăi/min. Segmentele *S—T* sînt considerate normale, avînd în vedere frecvența cardiacă mare. (Din Winsor, ed., *Electrocardiographic text-book*, New York, American Heart Association, 1956).

atrial este mai mare decît cel observat în cursul tahicardiei, vor fi discutate ulterior în acest capitol.

Stopul sinuzal (fig. 357), este o stare rară, în care nodul sinuzal nu generează impulsuri. El se produce de obicei ca rezultat al tratamen-

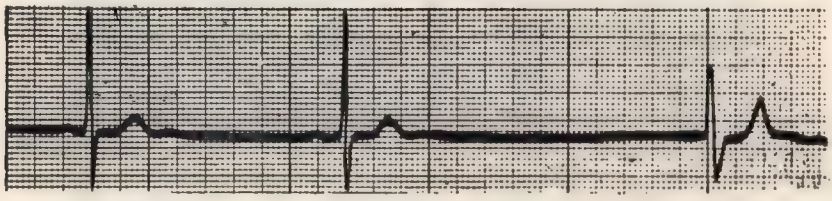


Fig. 357. — Stop sinuzal produs prin presiunea exercitată pe sinusul carotidian la un individ normal. Derivația V_5. Două bătăi normale la un ritm lent (33 bătăi/min., interval 1,8 sec.), urmate de o contracție ventriculară prematură care nu este precedată de o undă *P*. (Din Winsor, ed., *Electrocardiographic text-book*, New York, American Heart Association, 1956).

tului medicamentos al bolilor cardiace. Deseori, undele *P* apar din ce în ce mai puțin frecvent și apoi dispar. O tulburare finală care trebuie menționată este denumită „centrul de comandă migrator". În această stare se produc modificări minore de formă ale undei *P*, precum și modificări ale intervalului *P-R*, totuși frecvența cardiacă nu este în mare măsură tulburată. Se crede că această stare se datorește deplasării centrului de comandă al inimii.

Ritmul nodal atrioventricular. După cum am arătat, nodul A-V se situează pe al doilea loc în ceea ce privește rapiditatea ritmului țesuturilor cardiace specializate. Astfel, dacă activitatea nodului sinuzal se de-

primă, sau dacă ritmicitatea nodului A-V este crescută, aceasta din urmă poate prelua sarcina de a iniția impulsuri și devine centrul de comandă al inimii. Conducerea se va desfășura normal spre miocardul ventricular și deseori — dar mai puțin frecvent — va avea loc și în sens retrograd spre atriu.

Dacă fig. 343, care ilustrează activitatea în timp de-a lungul căii de conducere A-V, este astfel pliată încît cuta să fie în dreptul nodului A-V, se va constata că unda *P* se va produce în cursul complexului *QRS*, cînd un impuls cu originea în nodul A-V este condus în mod normal la ventricul, precum și retrograd în atriu. Dacă impulsul își are originea în nodul A-V superior, unda *P* se va produce imediat înaintea complexului *QRS*. În ambele cazuri, în majoritatea derivațiilor, unda *P* va fi inversată, deoarece

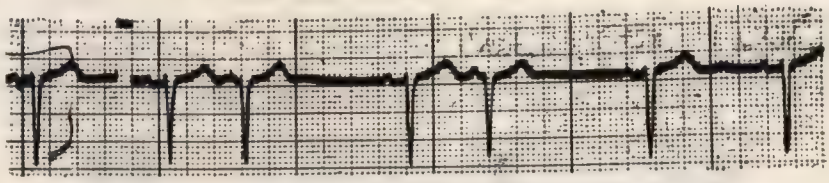


Fig. 358. — Două contracții atriale premature. Derivația V_1. Primele două complexe complete sînt urmate de o bătaie prematură, care, la rîndul ei, este urmată de o pauză compensatoare. Al patrulea complex este urmat de o a doua contracție prematură. A șasea bătaie este din nou întîrziată printr-o pauză compensatoare; ultimul complex se află la un interval normal. Două complexe premature prezintă o relație constantă cu bătăile precedente. (Din Winsor, ed., *Electrocardiographic text-book*, New York, American Heart Association, 1956).

direcția generală a activării atriale este inversă față de cea normală. În literatura clinică se folosesc termenii ritm nodal A-V „superior", „mediu" și „inferior", ultimul ilustrînd situația în care unda *P* se produce relativ tîrziu față de complexul *QRS*. Totuși, se poate vedea din fig. 343 că, dacă conducerea ventriculară este normală, unda *P* nu se produce după complexul *QRS*, în afara cazului în care conducerea retrogradă este net mai lentă. Este posibil ca anumite tulburări puse pe seama activității de centru de comandă a nodului A-V să fie în realitate datorite activității de centru de comandă a fasciculului comun. Atît timp cît conducerea ventriculară este normală, complexul *QRS* este și el normal.

Extrasistolele. Întregul țesut cardiac pare să fie capabil de a genera impulsuri. Leziunile ușoare, anoxia, traumatismele mecanice sau frecarea pot intensifica această tendință, încît o porțiune nespecializată a miocardului poate deveni, fie continuu, fie sporadic, un centru de comandă al inimii. Astfel de bătăi sînt denumite „ectopice". Impulsuri anormale se pot forma în atriu în afara nodului sinuzal (bătăi premature atriale), în nodul A-V (bătăi premature nodale), în fasciculele de conducere sau în musculatura ventriculară (bătăi ectopice ventriculare). O a doua grupă de extrasistole își are originea în nodul sinuzal, ca o bătaie prematură interpolată.

Contracțiile premature atriale (fig. 358). Schimbarea sediului centrului de comandă atrial se poate datori incapacității nodului

sinuzal de a funcţiona normal sau excitabilităţii crescute a unor alte zone.

Dacă centrul de comandă atrial nu este situat în nodul S-A va rezulta o undă *P* anormală, dar ea va fi urmată de obicei de complexe normale *QRS* şi *T*. Dacă centrul de comandă se va găsi considerabil mai aproape sau mai departe de nodul A-V decît de nodul sinuzal, intervalul *P-R* va fi de asemenea prelungit sau scurtat. Durata intervalului *P-R* va fi prelungită, dacă o extrasistolă atrială va ajunge la nodul A-V în perioada refractară relativă a acestuia din urmă. După cum s-a arătat, nodul A-V are un coeficient de siguranţă redus şi nu poate conduce impulsurile care vin cu o înaltă frecvenţă. Dacă extrasistola atrială ajunge în perioada refractară absolută a nodului A-V, unda *P* anormală nu este urmată de complexul *QRS*.

Bătăile premature nodale. Deşi nodul A-V acţionează uneori ca un centru de comandă al inimii sau al ventriculilor, extrasistolele îşi au rareori originea în nodul A-V.

Extrasistolele ventriculare (fig. 359). Un focar excitabil

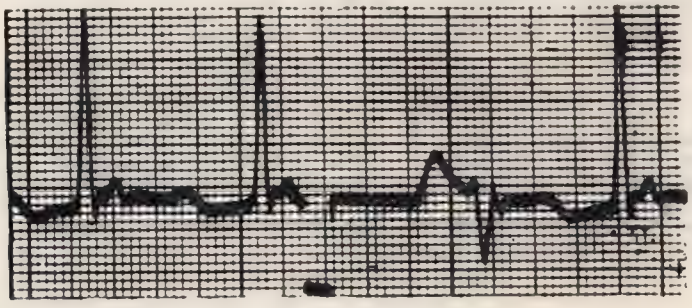


Fig. 359. — Al doilea complex este urmat de o *bătaie prematură ventriculară*. De remarcat, absenţa undei *P* înaintea acestui complex *QRS*, forma anormală a complexului *QRS*, polaritatea modificată a undei *T*. (Din Winsor, ed., *Electrocardiographic text-book*, New York, American Heart Association, 1956).

din ventricul poate produce extrasistole ventriculare regulate sau neregulate. Cînd bătaia ectopică îşi are originea în sistemul Purkinje, complexul ventricular poate fi normal (originea bătăii în fasciculul comun) sau anormal (originea bătăii dedesubtul originii fasciculului comun). Cînd o bătaie îşi are originea în miocardul ventricular, complexul *QRS* va fi anormal ca formă şi durată. De fapt, originea unei extrasistole poate fi deseori dedusă din forma complexelor *QRS* înregistrate la suprafaţa corpului. De exemplu, dacă în cursul extrasistolei toate derivaţiile toracice prezintă o pozitivitate net crescută, bătaia trebuie să-şi aibă originea în porţiunea posterioară a inimii.

În general, complexul *QRS* va fi prelungit, deoarece conducerea prin sistemul Purkinje nu urmează calea normală. Dacă revenim la analogia dintre sistemul Purkinje şi un arbore, se constată că un impuls care îşi are originea lîngă o ramură periferică a arborelui trebuie condus de-a

lungul acestei ramuri pînă cînd va întîlni calea de conducere normală lîngă trunchi. Chiar dacă impulsul ectopic este condus de-a lungul endocardului la o viteză Purkinje normală, aproximativ 1 m/sec., timpul necesar pentru depolarizarea ventriculilor va fi crescut. Cu prelungirea intervalului dintre începutul şi sfîrşitul depolarizării ventriculare, regiunile care se depolarizează primele tind să se repolarizeze primele, iar direcţia undei *T* va fi deseori opusă celei a complexului *QRS*.

Uneori o extrasistolă ventriculară ia naştere într-un singur focar care, din motive necunoscute, se descarcă ritmic producînd o undă cu o formă fixă şi deseori cu o relaţie constantă faţă de complexul *QRS* normal. O astfel de bătaie este denumită „bătaie cuplată". Ea poate apărea după fiecare bătaie normală sau, deseori, după fiecare a treia, a patra sau a cincea bătaie normală. Ritmul care rezultă este denumit ritm bigeminat, trigeminat etc. Cînd o bătaie ectopică îşi are originea dedesubtul nodului A-V, atriile vor bate deseori independent, deoarece coeficientul de siguranţă pentru conducerea retrogradă este mai mic decît cel pentru conducerea anterogradă. O bătaie ectopică poate să fie condusă într-un sens retrograd şi să depolarizeze fie nodul A-V, fie, dacă este condusă la atrii, nodul sinuzal. Dacă nodul S-A este astfel depolarizat, el nu poate genera un impuls normal pînă cînd nu este repolarizat. În consecinţă, intervalul dintre extrasistolă şi următoarea bătaie sinuzală normală va fi anormal de lung, iar ventriculii se vor umple mai mult decît în mod normal. Volumul-bătaie următor pauzei va fi mai mare decît cel normal. Combinaţia dintre pauză şi volumul-bătaie mare în bătaia următoare este deseori percepută de individ ca un „salt" şi ca o lovitură surdă.

Tahicardia paroxistică ventriculară. Uneori, un focar ventricular anormal produce o tahicardie susţinută. Aceasta conduce deseori la o fibrilaţie ventriculară (vezi mai jos), un ritm fatal.

Blocul de conducere. Blocul de conducere se poate produce aproape oriunde între nodul sinuzal şi ventriculi, deşi sediul cel mai probabil îl constituie nodul A-V. Blocul S-A, după cum s-a arătat mai sus, este rar. Un bloc S-A incomplet poate fi semnalat prin lipsa la intervale neregulate a unei bătăi. După cum am menţionat mai înainte, blocul S-A poate rezulta de asemenea dintr-un tratament prelungit cu medicamente care deprimă conducerea.

Blocul atrioventricular. Nodul A-V, cu coeficientul său de siguranţă redus, este structura cea mai predispusă la bloc de conducere. În *blocul de gradul I* (fig. 360), intervalul *P-R* este prelungit; această prelungire este uneori observată la bolnavii cu frecvenţe cardiace normale. La unii bolnavi, această tulburare trebuie să fie analogă cu prelungirea intervalului *P-R*, produsă la animalele de experienţă prin stimularea atriului cu ritmuri progresiv crescînde. După cum s-a arătat mai înainte, o creştere a frecvenţei cardiace la o persoană normală are ca rezultat o descreştere a intervalului *P-R*, atît timp cît frecvenţa cardiacă nu depăşeşte 2 bătăi/sec. S-a afirmat că acest răspuns al unui individ normal şi al animalelor de experienţă trebuie pus pe seama îmbunătăţirii stării fiziologice a celulelor, pe măsură ce frecvenţa cardiacă creşte pînă la 120 bătăi/min. S-ar părea deci că un bloc de gradul I care apare la om în cazul unor frecvenţe car-

diace mai mici rezultă din deprimarea nodului A-V datorită anoxiei sau unui factor similar, sub acțiunea căruia nodul devine incapabil de a conduce impulsuri la o viteză normală, chiar dacă ele sosesc cu o frecvență

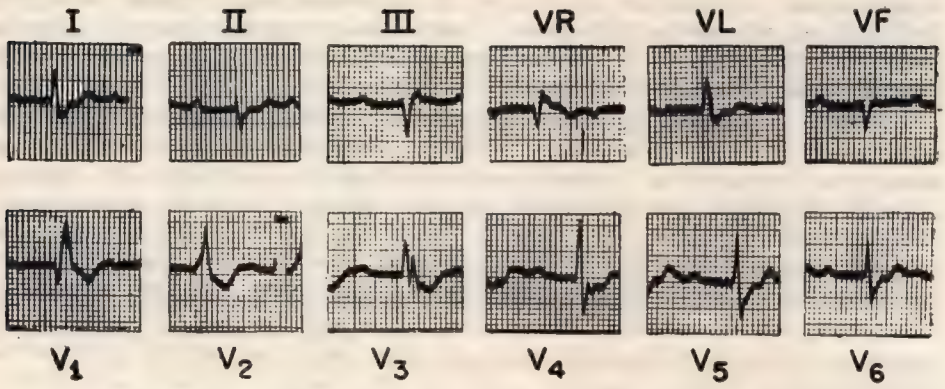


Fig. 360. — Bloc A-V de gradul I în cazul unei inimi cu numeroase alte anomalii. Intervalul *P—R*, care măsoară 320 milisec., este foarte mult prelungit; la această frecvență cardiacă, limita superioară normală este de 200 milisec. Faptul că este vorba de un bloc *A-V* de gradul I este indicat de complexul *QRS* care urmează după fiecare undă *P*. Trebuie remarcat, în afară de aceasta, că există devieri negative ale segmentelor *S-T* în derivațiile V_1, V_2 și V_3. Activitatea tardivă cu sensul spre dreapta în aceste derivații sugerează un bloc de ramură dreaptă. Acest individ prezintă un bloc A-V de gradul I și un bloc de ramură dreaptă. (Din Winsor, ed., *Electrocardiographic text-book*, New York, American Heart Association, 1956).

normală. (La unele persoane, în rest normale, poate exista un bloc A-V încă de la naștere). Cînd impulsurile sosesc la nodul A-V cu un ritm anormal de rapid, așa cum se întîmplă în tahicardia paroxistică, nodul

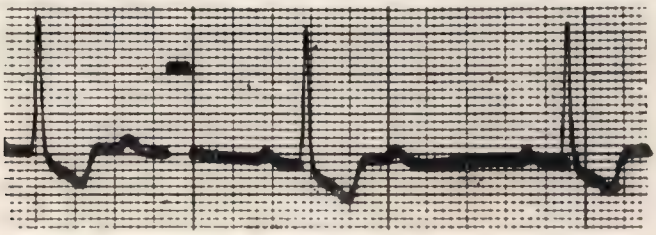


Fig. 361. — Bloc A-V 2:1. În derivația a II-a, înregistrarea arată trei complexe *QRS* și patru unde *P*; a doua și a patra undă *P* nu sînt urmate de complexe *QRS*. Alte două unde *P* sînt urmate de complexe *QRS* la un intervalul aproximativ normal. Boala este sugerată, însă nicidecum dovedită, de unda *T* inversată. (Din Winsor, ed., *Electrocardiographic text-book*, New York, American Heart Association, 1956).

poate fi incapabil să conducă normal. În aceste cazuri putem observa un bloc de gradul I sau un bloc mai grav.

În *blocul de gradul al II-lea* (fig. 361), excitația atrială nu duce totdeauna la o excitație ventriculară, adică unele unde *P* nu sînt urmate de

complexe *QRS*. Această stare reprezintă o extindere a fenomenelor observate în blocul de gradul I şi poate fi constatată la cîini, cînd frecvenţa cardiacă este artificial crescută la peste 5 bătăi/sec. Cînd numai undele *P* alternate sînt urmate de un complex ventricular este vorba de starea denumită bloc 2 : 1. Alte raporturi observate în mod obişnuit sînt 3 : 1, 3 : 2, 4 : 1 etc.

În blocul A-V de gradul al II-lea se poate produce şi un *fenomen Wenckebach*. În această stare, nodul sinuzal generează impulsuri la un ritm constant, dar intervalul *P-R* creşte progresiv în decursul mai multor

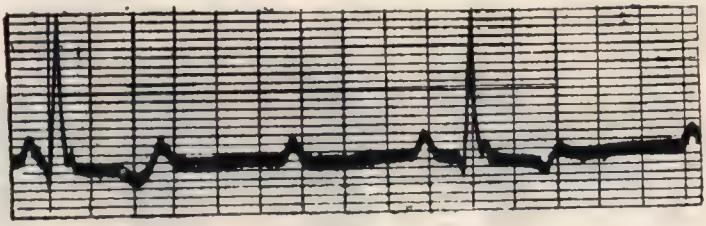


Fig. 362. — Bloc A-V complet. Atriile şi ventriculii bat independent. Ritmul atrial este de 90 bătăi/min.; ritmul ventricular este de 29 bătăi/min. Centrul de comandă atrial pare să se găsească în nodul sinuzal şi, deşi nu se poate constata din această înregistrare, centrul de comandă ventricular pare să fie situat în apropierea bazei ventriculilor. (Acest ritm este oarecum mai lent decît ar fi fost de aşteptat dacă centrul de comandă ar fi fost în nodul A-V, iar traseele sînt întrucîtva prelungite — o constatare care arată de asemenea că, probabil, centrul de comandă ventricular nu se găseşte în nodulul *A-V*. (Din Winsor, ed., *Electrocardiographic textbook*, New York, American Heart Association, 1956).

bătăi, pînă cînd apare un complex atrial care nu este urmat de un complex ventricular. Complexul atrial următor este urmat de un complex *QRS*, iar intervalul *P-R* este scurt; intervalul creşte din nou progresiv şi fenomenul se repetă. La animalele de experienţă, fenomenul Wenckebach poate fi reprodus printr-o stimulare de înaltă frecvenţă la un ritm aproximativ suficient pentru a produce un bloc A-V 2 : 1. Deşi mecanismul exact nu este cunoscut, se pare că celulele dintre nodul atrial şi A-V funcţionează, dar că deficitul lor funcţional este apropiat. În consecinţă, cu fiecare bătaie succesivă, conducerea A-V este mai lentă, pînă cînd, în sfîrşit, este complet blocată. Cînd se produce un bloc complet, celulele dispun de o perioadă îndelungată în care să se restabilească, astfel încît bătaia după un bloc A-V complet are un interval *P-R* scurt.

Blocul A-V complet sau de gradul al III-lea (fig. 362) este o stare în care nodul A-V este total incapabil să conducă impulsuri. Un centru de comandă în nodul A-V sau în ventricul reglează bătaia ventriculară, care este independentă de cea atrială şi mai lentă decît aceasta.

Blocul de ramură. Blocul de ramură rezultă dintr-o deficienţă de transmitere, fie în fasciculul de conducere drept, fie în cel stîng, fie

în ramificaţiile lor terminale. Cauza obişnuită o constituie probabil o leziune miocardică datorită unui infarct sau unei fibroze în urma unei cardiopatii de lungă durată, deşi blocul de ramură drept — poate apărea şi la persoane tinere normale. Termenul de „bloc complet de ramură" este o denumire arbitrară pentru bătăile care-şi au originea în nodul A-V, dar care prezintă o durată *QRS* de peste 120 milisec. la om. Tipul excitaţiei ventriculare în blocul complet de ramură stîngă, la cîine, este prezentat în fig. 363 ; fig. 364 prezintă modificările rezultate dintr-un bloc de ramură dreaptă. După cum ar fi de aşteptat, după întreruperea fasciculului principal, înconjurarea dublă normală a septului este înlocuită prin acti-

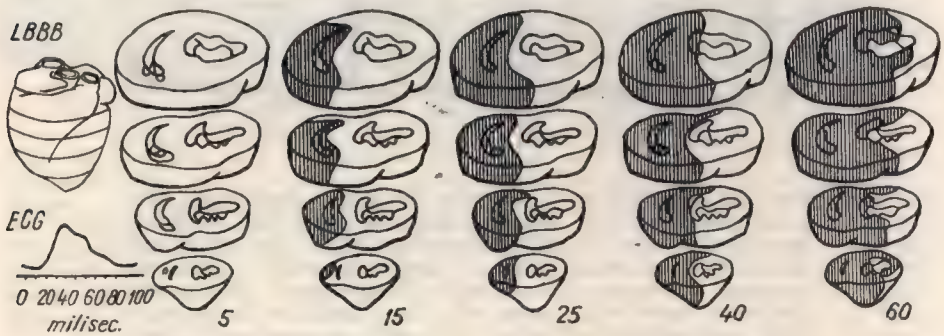


Fig. 363. — Depolarizarea ventriculară după un bloc de ramură stîngă. Această figură ar trebui comparată cu fig. 347, care prezintă un tip de depolarizare normal. Zona umbrită reprezintă porţiunea de miocard depolarizată la un moment dat, indicată în partea inferioară a coloanei, şi se face comparaţia cu derivaţia a II-a a electrocardiogramei. De notat că activitatea începe în jurul cavităţii drepte, înaintează progresiv de-a curmezişul septului, pe măsură ce depolarizarea peretelui drept liber este completată, şi ajunge aproximativ în centrul septului la 25 milisec. după începutul *QRS*. Activitatea continuă de-a curmezişul septului în decurs de 40 milisec, şi nici la 60 milisec. după începutul *QRS*, ventriculul stîng lateral nu este complet excitat. (De remarcat că atît activarea septală, cît şi activarea peretelui stîng sînt modificate de blocul de ramură. Timpul crescut necesar pentru excitarea septului şi a peretelui stîng explică prelungirea depolarizării în blocurile complete de ramură stîngă. Această figură, ca şi fig. 347, reprezintă activitatea într-o inimă de cîine, în care durata *QRS* este de 40 milisec. sau mai mică. (Becker şi colab., *Amer. Heart. J.*, 1958, *55* : 547).

varea pe o singură cale, din partea neblocată, iar activarea peretelui liber începe în zonele în care ajunge întîi extinderea depolarizării prin sept. Unda de excitaţie utilizează fibrele Purkinje din endocard şi străbate endocardul, de partea blocată cu o viteză de aproximativ 1 m/sec [4, 14].

Prelungirea complexului *QRS* în blocul de ramură este un rezultat atît al duratei mai mari necesare pentru activarea septului, cît şi al duratei mai mari necesare pentru activarea peretelui liber din partea blocată. Modificarea de activare a peretelui liber într-un bloc de ramură dreaptă

la cîine este prezentată în fig. 364. În mod normal sînt necesare aproximativ 18 milisec. pentru activarea endocardului parietal drept, iar o arie centrală largă este activată în decurs de cîteva milisec. de sistemul ramificat Purkinje. După producerea blocului, impulsul ajunge la perete la nivelul joncțiunilor inferioare și posterioare ale peretelui și septului și se

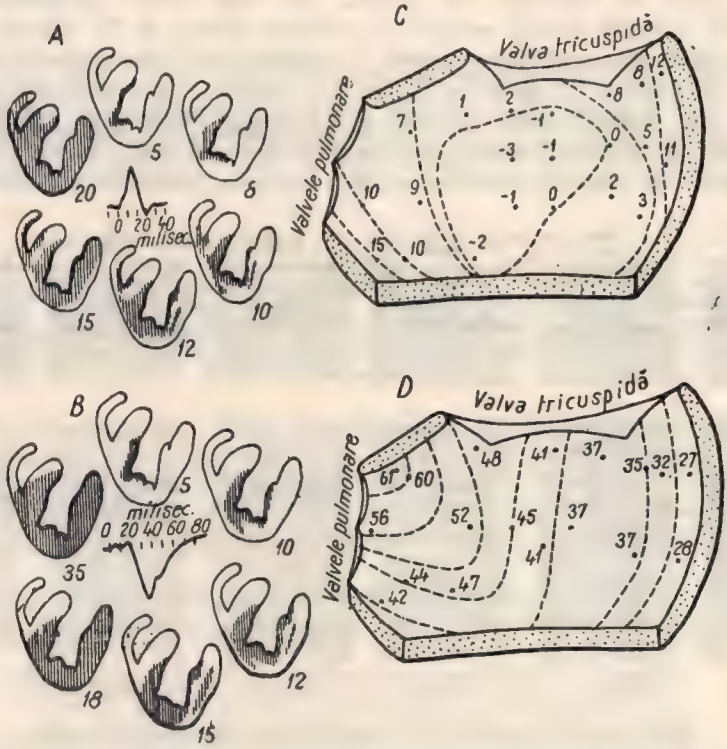


Fig. 364. — Tipul de depolarizare ventriculară înainte și după un bloc de ramură dreaptă. A și B — secțiuni sagitale prin ventriculul drept și sting prezentînd calea, așa cum este măsurată prin 9 inserții multipolare. Figurile mici reprezintă poziția undei de depolarizare în inimă în diferitele stadii de depolarizare. *A* — depolarizare normală; în derivația a II-a normală, *QRS* este la centru. *B* — tipul de depolarizare ventriculară în blocul de ramură dreaptă (aceeași inserție ca în *A*). Derivația a II-a prezintă un *QRS* specific pentru blocul de ramură dreaptă la cîine. *C* și *D* — tipul de activare a endocardului parietal drept, așa cum este văzut din interiorul cavității drepte. Zonele umbrite indică joncțiunea peretelui drept și a septului. Numerele arată timpul de depolarizare în milisec. după începutul *QRS*. Liniile punctate reprezintă cu aproximație poziția frontului de undă la intervale de 5 milisec. *C* — depolarizare normală. *D* — tipul de activare după un bloc de ramură dreaptă. (Din Erickson și colab., *Circulation Res.*, 1957, *5*: 5).

propagă în sens anterior și superior. Înaintarea lină a undei este modificată în momentul pătrunderii sale prin sept în partea superioară. Timpul total necesar pentru activarea peretelui drept liber, după bloc, este de 35 milisec.[14]. Modificări similare în activarea parietală sînt observate în blocul de ramură stîngă.

La cîine, în blocul complet de ramură dreaptă durata *QRS* este dublă; în blocul complet de ramură stîngă, ea crește de 2½ ori. Durate comparabile ale *QRS* la om ar fi de 160 și 200 milisec. pentru blocul complet de ramură dreaptă, respectiv de ramură stîngă. Diagnosticul clinic al blocului complet se bazează pe prelungirea mult mai puțin pronunțată a complexului *QRS*, de exemplu 120 milisec. sau mai mult. În blocul complet de ramură dreaptă ne-am aștepta ca peretele drept să fie ultima porțiune a inimii care mai trebuie activată, o situație care ar produce deflexiuni pozitive tardive în V_1 și V_2 ca și în *VR*. Grant [17] a considerat că aceste stări nu sînt întîlnite decît rareori la examenul clinic și a tras concluzia că un bloc cu adevărat complet de ramură dreaptă este extrem de rar. Un bloc complet de ramură stîngă (fig. 365) este mai obișnuit și este însoțit de

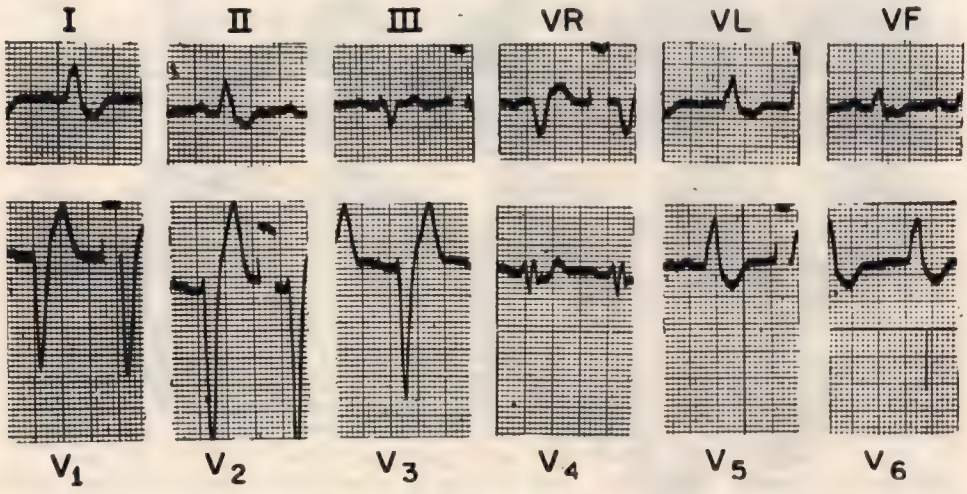


Fig. 365. — Bloc clinic complet de ramură stîngă. Complexele *QRS* au o durată de 130 milisec. Ritm sinuzal. Derivațiile din dreapta toracelui înregistrează numai activitatea la distanță, iar cele din stînga, numai activitatea din apropiere. (Din Winsor, ed., *Electrocardiographic text-book*, New York, American Heart Association, 1956).

semne evidente de activare de la dreapta la stînga a septului și ventriculului stîng. În blocul de ramură, ca și în bătăile ectopice ventriculare, porțiunile de miocard ventricular care se depolarizează primele tind să se repolarizeze primele și, tot astfel, zonele care se descarcă ultimele, sînt ultimele care se restabilesc. În consecință, unda *T* tinde să devină o imagine „în oglindă" a complexului *QRS*; derivațiile în care *QRS* este îndreptat în sus prezintă o undă *T* îndreptată în jos etc.

În stările descrise clinic ca un bloc complet de ramură, *QRS* are o durată pînă la 120 milisec. Mecanismul unei astfel de prelungiri nu este încă lămurit. Este posibil ca leziuni ale fibrelor subțiri ale rețelei Purkinje (bloc de arborizare) sau chiar o leziune miocardică manifestă să ducă la o astfel de lungire a complexului *QRS*.

Aritmiile cu frecvență cardiacă mult crescută; flutter și fibrilație. *Tahicardia paroxistică* (fig. 366), așa cum s-a arătat, este un episod de bătăi rapide cu început și sfîrșit brusc. În cazul unei frecvențe de 300 bătăi/min. sau peste, tulburarea devine *flutter*. În flutterul atrial, undele *P* fuzionează, dînd naștere unui complex atrial dințat, rapid, cu bloc A-V 2 : 1 sau mai mare.

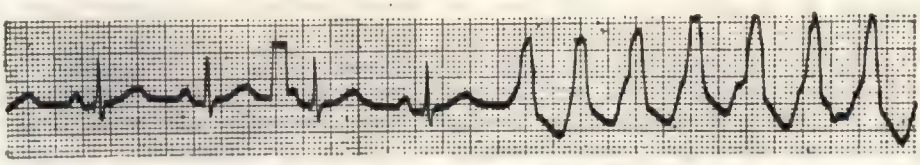


Fig. 366. — Începutul unui episod de tahicardie ventriculară paroxistică. În această stare, intervalul între complexele *QRS* este întrucîtva neregulat. Complexele *QRS* individuale par oarecum diferite, poate ca un rezultat al suprapunerii undelor *T*. Deși frecvența cardiacă (150) este întrucîtva redusă pentru o tahicardie, complexele sînt tipice pentru această stare, ca și unda T inversată. (Din Winsor, ed., *Electrocardiographic text-book*, American Heart Association, 1956).

Fibrilația atrială (fig. 367), care se poate dezvolta din flutterul atrial, este diagnosticată prin prezența unei linii de bază neregulate, cu oscilații mici și fine, la ritmuri de peste 500 bătăi/min., produse de activitatea electrică atrială. Ritmul ventricular este rapid, dar neregulat, deoarece nodul A-V răspunde neregulat la impulsul atrial. Contracția atrială este ineficientă.

Fibrilația ventriculară este similară fibrilației atriale (fig. 367), dar în timp ce fibrilația atrială poate continua timp de ani de zile, fibrilația

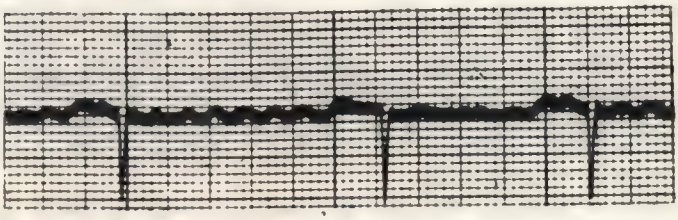


Fig. 367. — Flutter și fibrilație atrială. Derivația a III-a. Oscilațiile fine cu o durată de 160 milisec. (4 mm) reprezintă flutterul. Perioadele în care linia de bază este „tăcută" sînt probabil perioadele de fibrilație. (Din Winsor, ed., *Electrocardiographic text-book*, American Heart Association, New York, 1956).

ventriculară constituie de obicei un eveniment final. Tipul haotic de contracție nu este adecvat pentru propulsia sîngelui în circulație.

Thomas Lewis [19] a considerat fibrilația atrială ca fiind rezultatul unei mișcări circulare a undei de excitație, cu alte cuvinte procesul de conducere este modificat în așa fel încît o undă se poate reîntoarce la punctul său de pornire. Modele ale unei astfel de stări au fost create la animale de experiență [23]. Dacă o porțiune de țesut din jurul venei cave superioare este lezată prin pensarea cu o pensă timp de cîteva secunde,

va rezulta un coeficient de siguranţă mic. Un impuls care porneşte dintr-o parte a regiunii lezate se va propaga în jurul inelului, va reveni la locul de origine şi va fi condus lent prin regiunea lezată, pentru ca apoi să se deplaseze din nou în jurul inelului [26]. Termenul „mişcare circulară" este în mod evident adecvat. Au fost elaborate numeroase variante ale teoriei lui Lewis [34]. Una din aceste variante consideră că un focar care se descarcă rapid este cauza aritmiei. Conform unei alte variante, focare ectopice multiple ar descărca în mod constant şi ar produce o excitaţie haotică.

Anumite aspecte interesante ale fibrilaţiei i-au sugerat lui Lewis că o anume succesiune de evenimente trebuie să ducă la această stare de tulburare completă. În primul rînd, este necesar un anumit volum de ţesut pentru ca fibrilaţia să se producă. Atriul de pisică nu poate fi adus în stare de fibrilaţie prin stimularea electrică, iar ventriculul de pisică nu va prezenta decît o fibrilaţie trecătoare şi îşi va reveni spontan. Atriul de cîine va prezenta de asemenea o fibrilaţie trecătoare cu o revenire spontană; în schimb, dacă ventriculul de cîine intră în fibrilaţie sînt necesare măsuri eroice pentru a opri această stare. Importanţa volumului tisular a fost observată şi la animalele inferioare. Inima de broască nu intră de obicei în fibrilaţie, dar la broasca ţestoasă fibrilaţia ventriculară poate fi provocată printr-o stimulare electrică rapidă.

Răcirea inimii tinde să mărească incidenţa fibrilaţiei, iar anumite modificări ionice sau adăugarea de hormoni şi substanţe chimice la soluţiile de suspensie măresc tendinţa la fibrilaţie. O creştere mare a concentraţiei extracelulare de potasiu este eficientă, după cum adăugarea de hormoni măreşte tendinţa la apariţia impulsurilor ectopice.

Este importantă observaţia clinică că intervalul *Q-T* se scurtează pe măsură ce frecvenţa cardiacă creşte. Acest fenomen a fost amplu studiat de Carmeliet [6], care a utilizat electrodul intracelular. Dacă o celulă cardiacă este stimulată aproape de sfîrşitul repolarizării, înregistrarea în decursul bătăii următoare va arăta o durată micşorată a potenţialului de acţiune şi un ritm uşor scăzut al depolarizării iniţiale. Dacă stimularea este repetată înainte de sfîrşitul complexului cu durată mai scurtă, potenţialul de acţiune va scădea din nou, iar ritmul depolarizării iniţiale se va micşora din nou. Panta descendentă a depolarizării iniţiale va duce la încetinirea vitezei de conducere. În acelaşi timp, perioada necesară depolarizării muşchiului se scurtează.

În miocardul normal vitezele de conducere se situează între 300 şi 800 mm/sec. Viteza în reţeaua Purkinje se apropie de 2 m/sec., iar durata potenţialului de acţiune este de 300 milisec. În ţesutul atrial, în care viteza de conducere este pînă la 800 mm/sec., o porţiune de aproximativ 240 mm din muşchi se află în starea de depolarizare şi este de aceea complet refractară. (Această distanţă reprezintă lungimea unui segment depolarizat al unei porţiuni musculare lungi, cu durata potenţialului de acţiune şi viteza de conducere stabilite; L = V.D.). În muşchiul ventricular, în care conducerea are o viteză de 300 mm/sec., lungimea segmentului depolarizat va fi de aproximativ 90 mm, iar în ţesutul Purkinje de aproximativ 600 mm. Deoarece conducerea ventriculară normală utilizează ţesut miocardic şi ţesut Purkinje, lungimea segmentului depolarizat, atît în atriu, cît şi în ventricul, este probabil mai mare decît aceea a oricărei căi găsite în mod normal în inima umană. Dacă totuşi potenţialul de acţiune se reduce continuu, pe măsură ce viteza descreşte, lungimea segmentului

depolarizat va diminua. Cînd această descreştere se produce, este posibil ca unda să atingă punctul de plecare, adică „să-şi prindă coada". După aceea, procesul se poate repeta. Fiecare completare succesivă a circuitului poate avea ca rezultat o viteză de conducere diminuată, o durată mai mică a potenţialului de acţiune şi o cale mai scurtă pentru unda circulară, pînă cînd, în cele din urmă, această cale devine foarte scurtă. În acel moment poate exista un număr mare de căi circulare în miocard, care probabil suferă modificări continue.

În sprijinul acestei ipoteze s-a comunicat că, în stadiile precoce de fibrilaţie în inima răcită, anumite frecvenţe se repetă în înregistrarea electrică şi că acestea dispar în cele din urmă, pe măsură ce fibrilaţia continuă [1]. Înregistrările obţinute atît cu electrozi intracelulari, cît şi cu electrozi extracelulari arată că, o dată ce fibrilaţia s-a instalat, situaţia este complet haotică. Este posibil ca, într-o astfel de situaţie, undele să fie produse de focare ectopice multiple.

Fibrilaţia ventriculară este o cauză obişnuită de moarte subită. Producerea ei este unul din riscurile chirurgiei cardiace, în special în operaţiile efectuate sub hipotermie. Trebuie notat că fibrilaţia poate fi deseori oprită prin stimularea miocardului; 110 V, 60 cicli/sec. par să fie ritmul ideal şi trebuie utilizaţi electrozi mari. Fibrilaţia poate fi oprită de asemenea cu ajutorul unor soluţii cu compoziţie ionică nefiziologică.

Leziunile miocardice; ischemie şi infarct. *Faza I.* Dacă o regiune a miocardului este parţial lipsită de oxigen, prima modificare observată electrocardiografic constă într-o modificare a undei *T*. Aparent, regiunea ischemiei nu se poate repolariza normal. Este posibil ca regiunea ischemică să rămînă depolarizată, în timp ce regiunile adiacente să revină în stare de repaus. De aceea un electrod suprapus va înregistra o undă *T* negativă, care este de obicei mai mare decît normal. O modificare similară a undei *T* este observată în perioada de restabilire după un infarct. Trebuie notat că unda *T* constituie porţiunea cea mai labilă a electrocardiogramei şi este mai puţin concludentă în scopuri de diagnostic decît alte porţiuni ale complexului ventricular. Modificări similare cu cele care rezultă din ischemie se pot produce şi din cauze benigne. Dacă inima întreagă este în mod uniform lipsită de oxigen, modificările undei *T* pot fi foarte extinse.

Faza a II-a. Cînd un vas sanguin care irigă miocardul ventricular este complet astupat de un trombus sau de plăci ateromatoase şi cînd nu există o circulaţie colaterală, celulele care erau anterior irigate de acest vas vor fi complet lipsite de oxigen. Va rezulta o serie complicată de fenomene, care vor produce toate aceeaşi modificare a relaţiei dintre segmentele *S-T* şi *T-Q* (fig. 368).

Prima modificare care se produce constă dintr-o scurtare a potenţialelor de acţiune intracelulare. Aceasta survine la cîteva sec. după o ligatură practicată la un animal de experienţă, după cum au arătat mai mulţi cercetători [27, 41]. Cînd potenţialul de acţiune se scurtează, celulele lezate se depolarizează normal, dar se repolarizează mai rapid decît celulele normale adiacente. Din această cauză, în perioada de repolarizare, adică în cursul segmentului *S-T* din electrocardiogramă, curentul se scurge de la celulele lezate la cele adiacente normale (deoarece, prin definiţie, cu-

rentul se desfăşoară de la pozitiv la negativ). Acest curent duce la o modificare a segmentului *S-T*, care este supradenivelat în derivaţiile unipolare din faţa zonei de infarct. Această supradenivelare constituie o primă modificare a segmentului *S-T*; ea este însă trecătoare şi revenirea din această

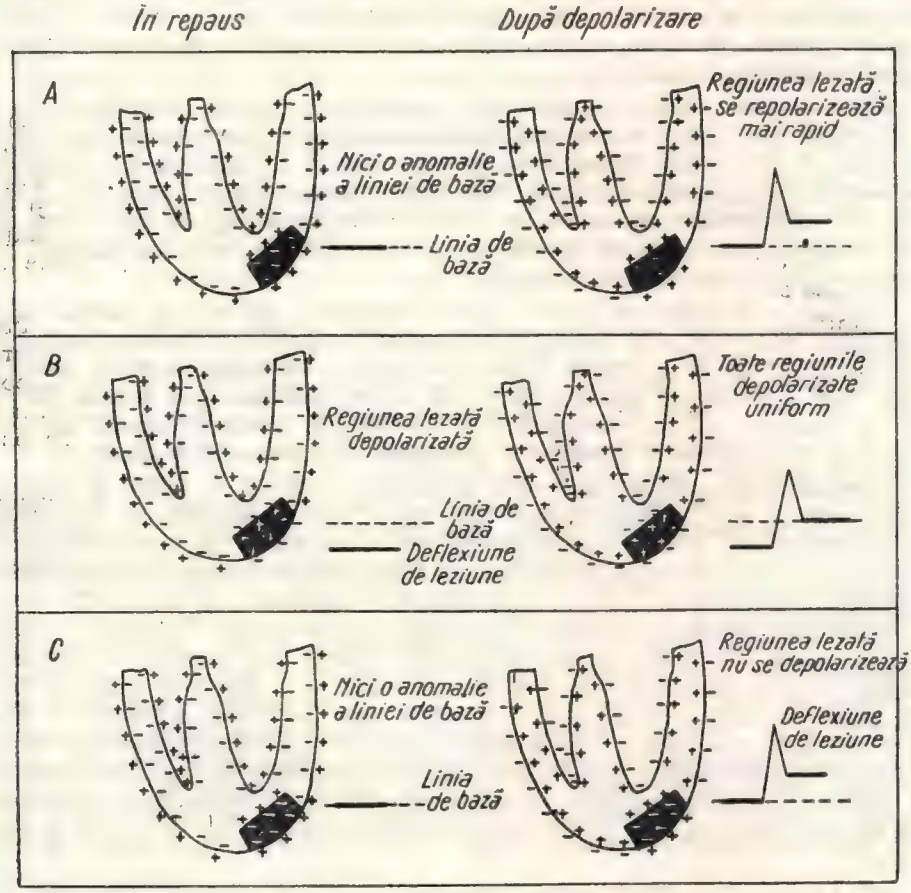


Fig. 368. — Mai multe modalităţi posibile de producere a modificărilor segmentului S-T. În *A* — inima este prezentată ca fiind uniform depolarizată, adică există sarcini negative la exterior şi sarcini pozitive în interiorul întregii membrane — cu excepţia muşchiului care este în stare de repolarizare (sarcini pozitive la exteriorul membranei), lîngă suprafaţa epicardului. Electrodul din dreapta va înregistra sarcini pozitive, iar cel din stînga sarcini negative. Acest „curent de leziune" se produce *după* complexul *QRS*, iar potenţialul care rezultă reprezintă o modificare a segmentului *S-T*. *B* — miocardul este uniform polarizat, adică în repaus, cu excepţia unei regiuni din centru, care este lezată. Datorită scurgerii curentului în această regiune din regiunile învecinate, linia de bază este deprimată în repaus. Aceasta reprezintă o modificare reală a segmentului *T—Q* şi ea este considerată de obicei drept cauza modificărilor segmentului *S-T*. Inima este uniform depolarizată, dar unda de depolarizare nu se poate deplasa într-o porţiune a muşchiului. Unda rămîne fixă în această zonă, astfel încît se produce o deviere a segmentului *S—T*. În acest caz, însă, depolarizarea nu va deveni completă. Modificările prezentate în *A* şi *B* au fost observate în cursul infarctului acut, nu şi modificările din *C*.

fază se produce în decurs de cîteva minute. În timp ce această modificare este încă prezentă (şi în perioada de restabilire), are loc a doua modificare: o descreştere a potenţialului de repaus al celulelor lezate. Deoarece potenţialul de repaus al celulelor lezate este acum mai mic decît cel al celulelor adiacente nelezate, în cursul diastolei electrice curentul se scurge de la celulele normale la cele lezate. (Acest curent este frecvent denumit „curent de leziune".) Această stare produce o subdenivelare a segmentului *T-Q* din electrocardiogramă la electrozii unipolari din faţa zonei de leziune. Această subdenivelare se adaugă întîi la devierea reală a segmentului *S-T*, menţionată în prealabil, dar ea continuă după ce modificarea iniţială dispare.

Caracteristicile condensatorilor de energie ai înregistratorului electrocardiografic nu fac posibilă discriminarea dintre o deviere a segmentului *T-Q* şi o deviere a segmentului *S-T*. În literatura clinică, ambele modificări sînt reunite sub denumirea de „supradenivelare a segmentului *S-T*" la electrozii din faţa leziunii. (Electrozii situaţi posterior faţă de regiunea lezată înregistrează modificările opuse.) În prezent se pare că nu este necesară discriminarea între diferitele cauze ale „supradenivelării segmentului *S-T*" în cursul ocluziei acute şi cronice a vaselor şi o astfel de discriminare ar comporta dificultăţi tehnice covîrşitoare.

O modificare ulterioară, care începe la circa 30 min. după ocluzia vasului, a fost descrisă de Durrer [10]. În acest moment, unele celule din regiunea cu infarct sau de lîngă aceasta nu se mai depolarizează normal. Celulele lezate se depolarizează mult mai tîrziu decît în mod normal. Un electrod unipolar situat în faţa regiunii lezate „vede" deci activitatea care se apropie (pozitivă) imediat după complexul *QRS*. Această modificare produce din nou o supradenivelare reală a segmentului *S-T*, dar nu s-a demonstrat că timpul de conducere este egal cu intervalul *S-T* (200 milisec.). Este posibil ca această modificare şi cea de a doua, care este o deprimare reală a *T-Q*, să coexiste în perioada de leziune cronică la bolnavi, dar pentru moment nu există dovezi directe în acest sens.

Faza a III-a. După dispariţia fazelor iniţiale de ischemie şi leziune, segmentul *S-T* şi unda *T* pot reveni la normal. Diagnosticul unor astfel de infarcte cronice reprezintă o problemă dificilă pentru practician şi poate fi importantă pentru stabilirea faptului dacă un bolnav trebuie tratat sau dacă trebuie numai să-şi limiteze activitatea. Principala problemă se referă la complexul *QRS*. În multe cazuri, o porţiune apreciabilă a miocardului a fost înlocuită prin ţesut cicatriceal, care, desigur, este „mut" din punct de vedere electric. Dacă sistemul de conducere nu a fost tulburat de infarct, durata complexului *QRS* poate fi normală; dacă însă lipseşte o porţiune mare a miocardului, complexul va fi modificat, adică vor fi absente potenţialele furnizate anterior de regiunea cu infarct. Un electrod situat în faţa zonei de infarct şi care înainte înregistra o activitate pozitivă (care se apropie) din acea regiune, va înregistra o activitate mai puţin pozitivă decît în mod normal sau va înregistra o deflexiune negativă. Dacă zona de infarct este situată într-o porţiune a inimii care în mod normal se depolarizează uşor, negativitatea crescută poate fie să producă o deflexiune negativă iniţială, fie să crească amplitudinea unei deflexiuni negative care s-ar produce în mod normal în derivaţia din faţa acestei regiuni. O deflexiune negativă iniţială este denumită unda *Q*, iar o *undă Q*

anormală este semnul diagnostic cel mai obişnuit al infarctului cronic. Undele *Q* nu sînt anormale în sine: anomalia poate fi frecvent definită numai în termeni de amplitudine sau durată a undei într-o anumită derivaţie. Unele porţiuni ale suprafeţei corpului prezintă în mod normal unde *Q*. Deşi acest semn este util, dacă el este unicul criteriu al infarctului, diagnosticul nu poate fi stabilit, evident, decît dacă infarctul este situat în regiuni care sînt depolarizate precoce în *QRS*. Numeroase tratate recente de electrocardiografie au descris tehnici utile pentru decelarea unui infarct care afectează porţiunile mai tardive ale complexului *QRS*.

Unele infarcte mari pot leza sistemul de conducere provocînd astfel o prelungire a complexului *QRS*. Este important să facem diferenţierea între o astfel de prelungire şi cea observată în blocul de ramură, deoarece aceasta din urmă poate fi prezentă şi inofensivă într-o inimă în rest normală. Valoarea unei electrocardiograme de control înregistrate înainte de a exista vreun motiv pentru a suspecta o leziune miocardică, devine evidentă.

Este interesant că, în perioada consecutivă infarctului, se observă deseori o relaţie constantă între modificările segmentului *S-T* şi ale undei *T*; derivaţiile care arată segmente *S-T* supradenivelate, arată o undă *T* negativă. Deşi mecanismul nu a fost determinat direct, o explicaţie posibilă ne este oferită de extrapolarea observaţiilor lui Durrer şi Conrad [7]. Deoarece depolarizarea este întîrziată în unele celule din regiunea cu infarct, oare aceste celule nu se vor repolariza şi ele tardiv? Depolarizarea tardivă va produce o supradenivelare a segmentului *S-T*, iar repolarizarea tardivă va produce o undă *T* negativă în această regiune. Aceasta înseamnă că unda de repolarizare se va apropia de derivaţie deasupra zonei de infarct, atît de lent încît va da naştere unei deflexiuni negative mari. (Trebuie să reamintim că repolarizarea care se apropie produce un potenţial negativ.)

Analiza electrocardiogramei

Discuţia precedentă trebuie privită ca o expunere de consideraţii fiziologice şi nu ca o explicaţie a electrocardiografiei. Într-adevăr studierea unui tratat complet de electrocardiografie va arăta că numai o mică parte a aspectelor obişnuite au fost luate în considerare aici; interpretarea electrocardiogramelor în clinică necesită o mai mare familiarizare cu modificările patologice, şi o bogată experienţă practică. Totuşi vom reprezenta aici o enumerare a procedurilor care trebuie utilizate în interpretarea electrocardiogramei. Aceste proceduri vor fi probabil suficiente numai pentru diagnosticul aritmiilor obişnuite, care au fost menţionate în acest capitol, şi vor arăta uneori prezenţa altor anomalii electrocardiografice, deşi natura exactă a leziunii poate să nu fie evidentă.

Electrocardiograma convenţională va conţine traseele înregistrate în 3 derivaţii unipolare pentru extremităţi, 3 derivaţii bipolare pentru extremităţi şi 6 derivaţii toracice unipolare. Prima procedură constă în a ne asigura că aceste trasee sînt ireproşabile din punct de vedere tehnic şi că au fost înregistrate toate derivaţiile. Trebuie examinată înregistrarea standard pentru a se vedea dacă o deflexiune de exact 1 cm a fost produsă de 1 mV standard. Ori de cîte ori se repetă standardizarea, această exactitate trebuie verificată din nou. Desigur, dacă amplitudinea etalonării conform convenţiei este cu puţin sub

sau peste 1 cm, corecția poate fi ușor făcută. Rarerori, în cazul unor instalații electronice stricate, etalonarea conform convenției va prezenta o depășire accentuată sau înregistrări neprecise; astfel de cazuri semnalează necesitatea unei reparații a aparatului. Fiecare derivație electrocardiografică înregistrată trebuie să conțină mai multe bătăi. Traseul pentru fiecare derivație trebuie să aibă o linie de bază care să nu oscileze prea mult în sus și în jos și nu trebuie să existe artefacte datorită fixării slabe a electrozilor, interferenței de 60 cicli sau tremorului muscular.

În al doilea rînd, ritmul cardiac trebuie determinat prin notarea intervalului dintre bătăile succesive. În cazul vitezei standard, fiecare mm al înregistrării electrocardiografice reprezintă 40 milisec.; 25 mm sînt egali cu 1 sec. Calcularea ritmului cardiac este deci destul de simplă. Tratatele de electrocardiografie conțin tabele pe baza cărora intervalul poate fi măsurat în mm și ritmul cardiac poate fi citit direct; există de asemenea rigle calibrate în acest scop. Ritmul ventricular și cel atrial trebuie determinate separat, uneori cavitățile depolarizîndu-se independent. Trebuie urmărit dacă ritmul este regulat sau neregulat; dacă este regulat trebuie notat numărul de bătăi în decurs de 10, 20, sau 30 sec. pentru determinarea numărului de bătăi/min. Trebuie apoi observat dacă relațiile dintre *P*, *QRS* și unda *T* sînt constante sau variabile. Intervalul *P-R* (de la începutul undei *P* la începutul complexului *QRS*) trebuie măsurat pentru a se vedea dacă este normal, mai mare decît în mod normal sau neregulat. Trebuie de asemenea măsurate durata *QRS* și intervalul *Q-T* (de la începutul complexului *QRS* la sfîrșitul undei *T*). Deoarece acești parametri sînt în legătură cu ritmul și vîrsta, trebuie consultate tabelele pentru limitele normale.

Stadiul următor constă în examinarea complexelor, pentru a vedea dacă formele și duratele lor sînt normale. Noi am trecut în revistă mai înainte stările în care unda *P* poate avea o formă anormală. Numeroase stări se încadrează printre aritmiile în care complexul *QRS* este net anormal ca formă și/sau prelungit. Diagnosticul electrocardiografic al infarctului ventricular, după cum se poate vedea mai sus, se bazează pe modificările undei *T* și/sau segmentului *S-T* și/sau complexului *QRS*. În practică se determină în mod curent axul electric al inimii (vezi mai jos) deoarece diagnosticul anomaliilor electrocardiografice depinde în mare măsură de această determinare.

Procedurile de mai sus vor permite chiar unui student începător să deceleze multe aritmii; nu trebuie însă să uităm că în special blocul de ramură nu poate fi diagnosticat pe baza analizei unui singur traseu. De asemenea, nici originea multor extrasistole nu poate fi adecvat determinată în acest mod. În cazurile de infarct miocardic problema este mai complicată, și, deși exemplul dat poate părea clar studentului, nu trebuie să uităm că există multe tipuri de infarcte și că experiența nu poate fi substituită în diagnostic.

Calcularea axului electric. Dacă luăm în considerare numai derivațiile extremităților, este evident că în orice moment forța electromotrice dezvoltată de ventriculi va avea o mărime totală medie și o direcție care trebuie considerată ca fiind în strînsă legătură cu procesul de activare ventriculară. Pentru a reprezenta exact un astfel de „vector" în planul derivațiilor extremităților, sînt necesare două înregistrări simultane. În practică, un vector mediu este reprezentat conform unei tehnici elaborate de Einthoven. În acest scop se presupune că: 1) extremitățile formează un triunghi echilateral în plan frontal; 2) inima este situată în centrul acestui triunghi; 3) polaritatea medie a unei derivații (adică suprafața netă sau voltajul mediu, pozitiv sau negativ, înmulțit cu timpul) poate fi determinată pe baza diferenței între vîrfurile pozitive și cele negative ale complexului *QRS*.

Aceste presupuneri conțin anumite inexactități; totuși, axul electric are o utilitate empirică. Suma algebrică a vîrfurilor pozitive și negative dintr-o derivație se măsoară în mm și este înregistrată de-a lungul părții

adecvate a triunghiului, aşa cum arată fig. 369. Se trage apoi o perpendiculară la terminaţia acestei linii. Procedura se repetă pentru a doua derivaţie. Linia care uneşte centrul triunghiului şi intersecţia celor două perpendiculare reprezintă axul electric mediu. La majoritatea indivizilor normali, axul electric mediu se găseşte între 0° şi + 90°. Dacă axul electric mediu se găseşte la un unghi de peste +90°, este vorba despre o *deviere dreaptă a axului.* Dacă axul se găseşte în porţiunea negativă a cercului este vorba despre o *deviere stîngă a axului.* În cazurile limită trebuie consultate şi tabelele valorilor normale şi anormale. De asemenea, este deseori utilizată o tehnică de determinare a axului electric mediu prin observarea unui sistem de referinţă *hexaxial,* cuprinzînd derivaţii unipolare şi bipolare ale membrelor.

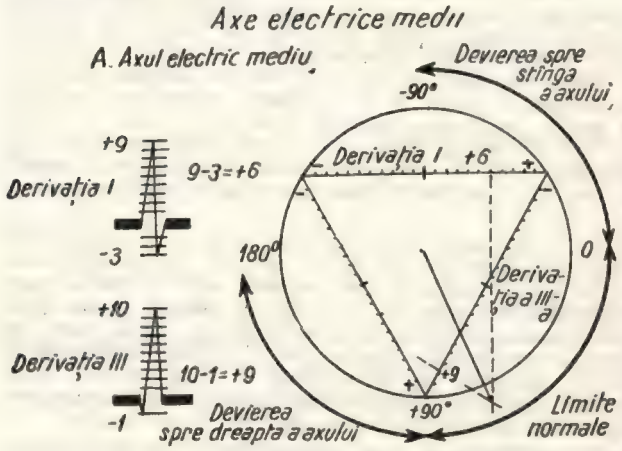


Fig. 369. A — axul electric mediu este calculat din 2 sau 3 derivaţii standard ale membrelor (de exemplu, derivaţiile I şi a III-a). Suma deflexiunilor în jos este scăzută din suma deflexiunilor în sus. De exemplu, înălţimea verticală a razei *R* deasupra liniei de bază este măsurată în mm (+ 9 mm în derivaţia I). Amplitudinea totală a deflexiunilor în jos (—3 mm în derivaţia I) este adunată algebric la înălţimea razei *R* (+ 9), obţinîndu-se o valoare netă de +6. La punctul care reprezintă 6 unităţi spre semnul plus al derivaţiei I pe linia triunghiului, se ridică o perpendiculară. Amplitudinea netă a deflexiunilor în sus şi în jos în derivaţia a III-a este +9 (+10—1). O perpendiculară ridicată la nivelul a 9 unităţi spre semnul plus al derivaţiei a III-a este prelungită pînă la intersecţia cu perpendiculara din derivaţia I. O săgeată care porneşte din centrul triunghiului la intersecţia celor două perpendiculare reprezintă axul electric mediu. (Din Rushmer, *Cardiac diagnosis).*

Gradientul ventricular. Unii specialişti în electrocardiografie au definit „gradientul ventricular" ca o „forţă" independentă producînd o discrepanţă în direcţia şi mărimea complexului *QRS* şi undei *T.* În practică, gradientul se stabileşte prin determinarea diferenţei de direcţie şi suprafaţă netă între complexul *QRS* şi unda *T.* S-a argumentat de către adepţii gradientului că acesta constituie un parametru important, deoarece reprezintă o diferenţă netă între direcţiile depolarizării şi repolarizării. Dacă inima ar fi compusă din structuri care să aibă toate potenţialele de acţiune cu o durată identică, depolarizarea şi repolarizarea ar urma aceeaşi cale şi gradientul ventricular normal ar fi zero. Deoarece direcţiile celor două procese sînt aproape opuse, iar gradientul ventricular este finit, trebuie sau să existe un factor important care să determine variaţia duratei potenţialului de acţiune în diferite porţiuni ale inimii, sau să nu existe în mod normal o relaţie cauzală între depolarizare şi repolarizare. Ultima concluzie este mai raţională, iar gradientul ventricular nu pare să aibă decît o semnificaţie empirică, adică în mod normal complexul *QRS* are o formă care este legată de procesul de excitaţie, controlat de fibrele Purkinje, în timp ce unda *T* are o formă care nu este legată de nici un factor cunoscut în prezent. Direct sau nu, majoritatea sistemelor de interpretare electrocardiografică subliniază direcţia normală a repolarizării şi corelaţia sa cu direcţia

depolarizării [10]. Anumite modificări patologice modifică relaţia dintre *QRS* şi unda *T* într-un mod care poate fi prevăzut, iar gradientul ventricular a fost utilizat pentru sistematizarea acestei relaţii.

Vectocardiografia. O mare parte din cunoştinţele noastre actuale în domeniul înregistrărilor electrocardiografice se datoresc muncii de pionierat a Dr. F. N. Wilson şi colaboratorilor săi. Wilson a elaborat sistemul nostru actual de înregistrare cu derivaţii toracice unipolare [43, 45]. El este de asemenea primul care a realizat înregistrarea de *vectocardiograme*, care sînt astăzi în mare măsură considerate ca fiind un tip de înregistrare ce poate înlocui înregistrările convenţionale la scală. Principala competiţie între aceste sisteme se referă la înregistrarea complexului *QRS*.

În vederea stabilirii diferenţei între aceste metode de înregistrare, trebuie să considerăm înregistrările convenţionale la scală ca fiind bazate pe teoria că polarizarea ventriculară produce unele potenţiale „pur locale" pe suprafaţa corpului; cu alte cuvinte, fiecare derivaţie toracică înregistrează în mod predominant activitatea regiunii miocardice situate imediat dedesubt, iar derivaţiile toracice adiacente *nu* înregistrează numai aspecte diferite ale aceluiaşi fenomen.

Vectocardiografia, pe de altă parte, se bazează pe presupunerea că inima este, din punct de vedere electric, la o distanţă atît de mare de suprafaţa corpului, încît potenţialele de pe această suprafaţă pot fi considerate ca provenind de la un singur dipol fix din torace. Putem considera un astfel de dipol ca reprezentînd un caz special al situaţiei mai generale în care trei — dar numai trei — generatori de curent independenţi sînt conectaţi cu corpul. Dacă trei asemenea generatori transmit corpului tensiune, potenţialul într-un anumit punct de pe suprafaţa corpului va fi o funcţie liniară a curentului instantaneu al fiecăruia din aceşti generatori. În cazul dipolului cardiac, componentele X, Y şi Z pot fi considerate fiecare în parte ca un singur generator de curent instantaneu, iar tensiunea într-un anumit punct de pe suprafaţa corpului poate fi considerată ca rezultanta curentului instantaneu în direcţiile X, Y şi Z. În realitate, nu există pînă în prezent nici o bază pentru a putea face o diferenţiere între sistemul dipolar şi sistemul mai general trifuncţional. În fiecare din aceste cazuri, vectocardiografia se bazează pe presupunerea că tensiunile înregistrate pe suprafaţa corporală nu pot fi diferenţiate de cele care ar fi produse de un dipol localizat în torace. De asemenea, tehnica vectocardiografică mai presupune că toate informaţiile care ar putea fi deduse din polarizarea ventriculară sînt conţinute în 3 derivaţii, care pot fi înregistrate din 4 sau mai multe puncte de înregistrare de pe suprafaţa corpului. (De notat că o derivaţie, în astfel de cazuri, poate fi înregistrată de la doi sau chiar mai mulţi electrozi). În orice caz 3 derivaţii vor conţine toate informaţiile despre cei trei generatori, iar înregistrarea a mai mult de 3 derivaţii independente poate să nu adauge informaţii în plus.

Schmitt [35] şi Frank [15] au demonstrat că la suprafaţa corpului nu se produc tensiuni „locale"; dar în literatura de specialitate se discută deseori despre unde *Q* localizate, devieri ale segmentelor *S-T* şi inversarea undei *T*. Experienţele în laboratorul autorului au fost îndreptate spre controlul teoriei trifuncţionale generale şi au inclus utilizarea unei metode matematice cunoscute sub numele de analiza factorială. Această tehnică, după cum arată numele, reprezintă o cale de a lua în consideraţie o cantitate mare de date legate între ele şi de a extrage minimul de variabile care să le explice. În experienţele noastre se înregistrează pînă la 47 de derivaţii electrocardiografice simultane;

potențialul în fiecare derivație este măsurat la intervale de 2 milisec., iar analiza este efectuată cu ajutorul unei mașini de calculat electronice. Am găsit în acest mod că, virtual, toate potențialele normale de pe suprafața corpului, adică peste 95% din potențialele înregistrate din orice derivație la un adult normal, pot fi explicate prin 3 factori. Deși nu demonstrează teoria dipolului, aceste rezultate arată că tensiunile la suprafața corpului pot fi puse pe seama a 3 generatori interni; ele arată de asemenea, că înregistrarea cu derivații toracice multiple constituie un procedeu de prisos.

Din păcate chiar dacă se acceptă ca justă abordarea trifuncțională sau vectocardiografică, stadiul următor nu este elucidat. Înregistrarea vectocardiografică prezintă în unele privințe dificultăți tehnice mai mari decît înregistrarea cu derivații la scală. Faptul că numai 3 factori (adică trei modificări de tensiune independente în timp) sînt incluși în depolarizarea ventriculară, nu arată în mod necesar că aceștia trebuie înregistrați vectorial. Este astfel posibil ca înregistrarea cu trei derivații scalare să devină metoda de elecție într-un viitor mai mult sau mai puțin apropiat. Înșiși specialiștii în vectocardiografie nu sînt de acord în ce privește sistemul de înregistrare de utilizat. În prezent există cel puțin 10 sisteme de înregistrare vectocardiografică, fiecare avîndu-și susținătorii lui. Mulți specialiști în electrocardiografie interpretează derivațiile scalare în lumina unui mare număr de aspecte patologice memorizate, iar literatura vectocardiografică este mai puțin bogată în această privință. În mod cert, marea majoritate a electrocardiogramelor clinice constau exclusiv din derivații scalare, deși un număr crescînd de cardiologi utilizează principiile analizei vectoriale pentru a le interpreta și încearcă să stabilească o corelație între informațiile obținute și căile de polarizare normale. Rămîne de văzut dacă vreun sistem viitor de înregistrare va mări utilitatea electrocardiografiei.

BIBLIOGRAFIE

1. ANGELAKOS E. T. și SHEPHERD G. M. — *Circulation Res.*, 1957, *5*: 657.
2. ASHMAN R. și HULL E. — *Essentials of electrocardiography*, New York, Macmillan Co., 1947.
3. BAYLEY R. H. — *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 1957, *65*: 1110.
4. BECKER R. A., SCHER A. M. și ERICKSON R. V. — *Amer. Heart J.*, 1958, *55*: 547.
5. BURGER H. C. și VAN MILAAN J. B. — *Acta med. Scand.*, 1943, *114*: 584.
6. CARMELIET E. și LACQUET L. — *Arch. int. Physiol.*, 1958, *66*: 1.
7. CONRAD L. L., CUDDY T. E. și BAYLEY R. H. — *Circulation Res.*, 1959, *7*: 555.
8. CRANEFIELD P. F. și HOFFMAN F. B. — *Circulation Res.*, 1959, *7*: 11.
9. CRANEFIELD P. F. și HOFFMAN F. B. — *J. gen. Physiol.*, 1958, *41*: 633.
10. DURRER D., v. LIER A. A. W. v. DAM R. Th., JONKMAN E. și DAVID G. — *Res. Comm., Congr. mond. Cardiol.*, 1958, *3*: 355.
11. DURRER D. și VAN DER TWEEL L. H. — *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 1957, *65*: 779.
12. EINTHOVEN W. — *Ann. Phys.*, 1903, *1*: 1059.
13. EINTHOVEN W. — *Arch. int. Physiol.*, 1906, *4*: 132.
14. ERICKSON R. V., SCHER A. M. și BECKER R. A. — *Circulation Res.*, 1957, *5*: 5.
15. FRANK E. — *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1957, *65*: 980.
16. GARDBERG M. și ASHMAN R. — *Arch. int. Med.*, 1943, *72*: 210.
17. GRANT R. P. — *Clinical Electrocardiography*, New York, McGraw Hill Co., 1957.
18. HECHT H. H., BAYLEY R. H., BROOKS C., CRANEFIELD B. F., LEPESCHKIN E., SCHAEFER H., SODI-PALLARES D. și SUCKLING E. E. — *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1957, *65*: 932.

19. LEWIS T. — *The mechanism and graphic registration of the heart beat*, London, Shaw and Sons, 1925.
20. LEWIS T., MEAKINS J. şi WHITE P. D. — *Phil. Trans.*, 1914, *B205* : 375.
21. LEWIS T., ROTHSCHILD M. A. — *Phil. Trans.*, 1915, *B206* : 181.
22. MEDRANO G. A., BISTENI A., BRANCATO R. W., PILEGGI F. şi SODI-PALLARES D. — *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1957, *65* : 804.
23. MINES G. R. — *J. Physiol.*, 1913, *46* : 349.
24. PRINZMETAL M., SHAW C. McK. Jr., MAXWELL M. H., FLAMM EILEEN J., BORDUAS J. L., ROTHMAN S. şi KENNAMER R. — *Amer. J. Med.*, 1954, *16* : 469.
25. PUECH P. — *L'activité électrique auriculaire*, Paris, Masson & Cie, 1916.
26. ROSENBLUETH A. şi GARCIA-RAMOS J. — *Amer. Heart J.*, 1947, *33* : 677.
27. SAMSON W. E. şi SCHER A. M. — *Fed. Proc.*, 1959, *18* : 136.
28. SCHAEFFER H. — *N. Y. Acad. Sci.*, 1957, *65* : 843.
29. SCHER A. M., RODRIGUEZ MARIA I., LIIKANE J. şi YOUNG A. C. — *Circulation Res.*, 1959, *7* : 54.
30. SCHER A. M. şi YOUNG A. C. — *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1957, *65* : 768.
31. SCHER A. M. şi YOUNG A. C. — *Circulation Res.*, 1955, *3* : 535.
32. SCHER A. M. şi YOUNG A. C. — *Circulation Res.*, 1956, *4* : 461.
33. SCHER A. M., YOUNG A. C., MALMGREN A. L. şi PATON R. T. — *Circulation Res.*, 1953, *1* : 539.
34. SCHERF D. şi SCHMITT A. — *Extrasystoles and allied arrhytmias*, New York, Grune and Stratton, 1953.
35. SCHMITT O. H. — *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1957, *65* : 1092.
36. SCHWAN H. P. şi KAY D. F. — *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1957, *65* : 1007.
37. SJOSTRAND F. S., ANDERSSON-CEDERGREN E. şi DEWEY M. M. — *J. Ultrastructure Res.*, 1958, *1* : 271.
38. SODI-PALLARES D. — *New bases of electrocardiography*, St. Louis, C. V. Mosby Co., 1956.
39. SODI-PALLARES D., BRANCATO R. W., PILEGGI F., MEDRANO G. A., BISTENI A. şi BARBATO E. — *Amer. Heart. J.*, 1957, *54* : 498.
40. TODD T. W. — Partea a 29-a în *Special cytology*, vol. 2, E. V. COWDRY, ed. New York, Paul B. Hoeber, 1932.
41. TRAUTWEIN W. şi DUDEL J. — *Pflügers Arch. ges. Physiol.*, 1956, *263* : 23.
42. WEIDMANN S. — *Electrophysiologie der Herzmuskelfaser*, Bern, Hans Huber, 1956.
43. WILSON F. N., JOHNSTON F. D., ROSENBAUM F. F., ERLANGER H., KOSMANN C. E., HECHT H. H., COTRIM N., MENEZES DE OLIVEIRA R., SCARSI R. şi BARKER P. S. — *Amer. Hart J.*, 1944, *27* : 19.
44. WILSON F. N., MACLEOD A. G. şi BARKER P. S. — *Proc. Soc. exp. Biol. N. Y.*, 1932, *29* : 1006.
45. WILSON F. N., ROSENBAUM F. F. şi JOHNSTON F. D. — *Advanc. Intern. Med.*, 1947, *2* : 1.

Capitolul al 28-lea

Nutriţia inimii*

Circulaţia cardiacă

Anatomia funcţională
- Arterele
- Capilarele
- Venele cardiace şi vasele Thebesius

Factorii mecanici care influenţează fluxul sanguin coronarian
- Interferenţa în timpul sistolei
- Efectele frecvenţei cardiace
- Presiunea aortică

Reglarea nervoasă a vaselor coronare
- Reglarea reflexă a fluxului coronarian

Reglarea chimică
- Oxigenul, bioxidul de carbon şi alţi metaboliţi
- Hormonii autonomi

Metabolismul şi nutriţia inimii

Metabolismul oxigenului
- Necesităţile de oxigen şi eficienţa cardiacă
- Anoxemia generală
- Anoxemia localizată

Ionii anorganici
- Sodiul
- Potasiul
- Calciul
- Magneziul
- Echilibrul acidobazic

Metabolismul glucidic
- Acidul lactic
- Glicogenul şi glucoza

Metabolismul grăsimilor

Circulaţia cardiacă

Anatomia funcţională. *Arterele.* Irigarea inimii cu sînge arterial se realizează prin cele două artere coronare, dreaptă şi stîngă. La aproximativ 34% din indivizi se poate spune că cele două artere sînt „echilibrate", adică artera coronară dreaptă irigă ventriculul drept şi jumătatea posterioară a septului interventricular, iar artera coronară stîngă irigă ventriculul stîng şi jumătatea anterioară a septului interventricular. La aproximativ 48% din indivizi este preponderentă artera coronară dreaptă, care irigă nu numai întreaga regiune septală posterioară, dar contribuie şi la irigarea sanguină a regiunii posterioare a ventriculului stîng. La restul de 18%

* Capitol scris pentru ed. a 17-a de H. E. Hoff, redactat pentru această ediţie de Allen M. Scher.

este predominantă artera coronară stîngă; ramura circumflexă a arterei coronare stîngi irigă întreaga porţiune posterioară a septului, precum şi unele zone contigue din ventriculul drept. Se pare că acest ultim tip de arhitectură coronariană este cel mai puţin eficient din punct de vedere fiziologic, deoarece frecvenţa obliterării arteriale este neobişnuit de mare în acest grup, iar infarctele rezultate din astfel de ocluzii sînt în general letale. În schimb, aproape toate infarctele produse în cazul unei inimi cu o circulaţie echilibrată se vindecă, iar 2/3 din cele survenite la persoane cu prepoderenţa arterei coronare drepte se vindecă de asemenea [11].

Vasele coronare au o distribuţie topografică, în sensul că artera coronară se ramifică în interiorul regiunii pe care o irigă şi în acest punct aprovizionează peretele cardiac în toată grosimea sa. La baza acestui punct de vedere stau următoarele fapte: 1) localizarea infarctelor în regiunea irigată de un vas obliterat; 2) desfăşurarea generală a ramificaţiilor mai fine ale arterelor coronare, aşa cum este vizualizată pe radiografii după injectarea de substanţe radioopace; 3) reproducerea anumitor semne electrocardiografice de infarct miocardic prin leziuni experimentale, ca injectarea de substanţe corozive, arsuri şi aplicaţii de soluţii de KCl la suprafaţă. În astfel de experienţe, aspectul tipic al obliterării unei anumite artere coronare poate fi reprodus prin lezarea regiunii în care se găsesc ramificaţiile vasului obliterat şi care devine ischemică în cazul obliterării vasculare.

Ramificaţiile mai fine ale arborelui arterial coronarian sînt probabil „artere terminale" din punct de vedere fiziologic, în sensul că ele constituie singura cale de aprovizionare cu sînge a capilarelor în care se ramifică. Acest lucru a putut fi demonstrat prin injectarea de lichide cu o vîscozitate asemănătoare celei a sîngelui, în inimi umane normale de orice vîrstă, la presiuni sanguine normale. Nu se produce de loc sau se produce numai în mică măsură amestecarea perfuzatelor din arterele coronare dreaptă şi stîngă. Din studiile de acest gen comunicate de Blumgart şi colab. [2] se poate trage concluzia că, în inima normală, nu există anastomoze între arterele cu un diametru de 40 μ (dimensiunea arteriolelor terminale mici) sau mai mare. Dacă se utilizează o soluţie injectabilă *apoasă*, întreaga inimă poate fi injectată printr-o singură arteră.

Experimental, ocluzia arterială bruscă este urmată de infarct în zona irigată de vasul ligaturat. Dacă însă ocluzia este precedată de o pregătire care include deschiderea pericardului, nici chiar ligaturarea unui vas mare nu poate provoca o leziune de durată. Dacă un nod lax este plasat aseptic, asupra arterei coronare principale stîngi a cîinelui şi capetele nodului sînt lăsate sub piele, strîngerea nodului după cîteva săptămîni, fără deschiderea toracelui, va produce o leziune minimă sau trecătoare. Dacă artera este ligaturată în momentul expunerii iniţiale sau la o zi după aceasta, vor rezulta leziuni grave. După procedeul chirurgical iniţial, dezvoltarea circulaţiei colaterale şi/sau hiperemia reduc sau suprimă efectele obişnuite ale strîngerii ligaturii. Tot astfel, dacă ocluzia vasului se produce încet, artera coronară stîngă sau dreaptă poate fi în totalitate ocluzionată şi totuşi necroza este minimă sau lipseşte cu desăvîrşire. Injectările efectuate în astfel de inimi pun în evidenţă o reţea deosebit de bogată de vase anastomozate, dispărînd orice aspect de artere terminale. Se pare că ultimele ramificaţii ale arborelui arterial coronarian sînt artere terminale numai în condiţii normale. Cînd îngustarea şi obliterarea finală a arterei coronare

evoluează suficient de lent există şi se dezvoltă deseori un substrat anatomic capabil să formeze o reţea eficientă de anastomoze. Această reţea, absentă într-o inimă normală, apare numai *cînd* şi *unde* este necesar.

Anastomozele între arterele coronare nu se formează numai între ramurile arterei drepte şi a celei stîngi, dar şi între ramurile adiacente ale aceleiaşi artere; de asemenea se pot forma anastomoze între vasele coronare şi arterele extracoronare. Anastomozele extracardiace se pot dezvolta cu ramurile *vasa vasorum* aortice sau cu ramurile vaselor din mediastin, plămîn, pericardul parietal şi diafragmă. Au fost preconizate metode chirurgicale pentru creşterea numărului şi eficienţei acestor anastomoze extracardiace, încercîndu-se astfel să se elimine efectele îngustării progresive a arterelor coronare. Aceste procedee includ implantarea a diferite vase în miocard şi pudrarea inimii cu talc în scopul producerii unei inflamaţii. Nu s-a dovedit că astfel de metode ar mări procentajul de supravieţuiri, cu excepţia animalelor de experienţă la care ocluzia este provocată după ce „măsurile de protecţie" au fost luate şi la care protecţia conferită poate să nu fie decît rezultatul deschiderii pericardului. Mai trebuie de asemenea stabilit cît timp se menţine o astfel de protecţie. O operaţie recent elaborată constă în ligaturarea arterelor mamare interne; acest procedeu nu are nici un efect manifest asupra fluxului sanguin coronarian. În cazurile în care a fost constatată după moarte ocluzia ambelor artere coronare la orificiile lor, este posibil ca inimile respective să fi supravieţuit din cauza dezvoltării eficiente a unor anastomoze extracardiace adecvate. Din păcate însă, la oameni, cînd s-a produs ocluzia coronarelor se formează rareori anastomoze extracoronariene.

Capilarele. Cu privire la capilarele muşchiului cardiac dispunem de puţine cunoştinţe, cu excepţia faptului că bogăţia reţelei capilare ce înconjură fibra musculară din toate părţile nu este depăşită în nici un alt ţesut. Există o relaţie de cel puţin 1 : 1 între capilare şi fibrele musculare. Această relaţie anatomică intimă trebuie să contribuie în măsură importantă la capacitatea fibrei de a obţine oxigen cînd saturaţia cu oxigen a sîngelui este considerabil diminuată.

Venele cardiace şi vasele Thebesius. În inimă există arhitectonica obişnuită, în care capilarele se varsă în venule, care, la rîndul lor, se varsă în vene mai mari. Venele urmează în linii mari distribuţia arterelor mari, unindu-se în cele din urmă într-un singur trunchi, care se goleşte în atriul drept prin sinusul coronarian. Există însă în afară de aceasta o cale accesorie pentru drenajul venos: vasele Thebesius *. Aceste vase trec direct de la capilare şi vene în lumenul ventriculului; ele sînt mai numeroase în porţiunea ventriculară dreaptă a septului interventricular. Trebuie de asemenea menţionate alte două structuri: vasele arterioluminale şi cele arteriosinusoidale, care formează comunicaţii directe între artere sau arteriole şi cavitatea cardiacă. Vasele arterioluminale rămîn arteriolare pînă la sfîrşitul desfăşurării lor, dar vasele arteriosinusoidale se continuă brusc cu vasele sinusoidale situate între fasciculele musculare. Aceste vase se aseamănă cu capilarele, prin faptul că posedă pereţi subţiri formaţi numai din endoteliu; ele diferă de capilare prin diametrul lor mai mare, de 50—250 μ.

---

* Denumite astfel după Adam Christian Thebesius, care le-a descris pentru prima oară în lucrarea sa „Disertatio medica de circulo-sanguinis in corde" Leyda, 1708 (ed. a 2-a, 1716).

Funcţia vaselor Thebesius este încă neelucidată. În inima care a încetat să mai bată există o comunicaţie între cavităţile ventriculare şi venele coronare, prin aceste canale; conform unei presupuneri mai vechi, vasele Thebesius ar constitui o cale alternativă pentru drenajul venos. Lucrările mai vechi arătau că la cîine, aproximativ 60% din fluxul coronarian total trece prin sinusul coronarian, restul de 40% pătrunzînd deci în cavităţile ventriculare prin vasele Thebesius. Mai recent s-a descoperit că repartiţia între diferitele căi nu este nicidecum constantă, şi anume că o proporţie mult mai mică de sînge — sau poate de loc — este drenată de vasele Thebesius, în timp ce alte canale venoase prezintă o mare importanţă.

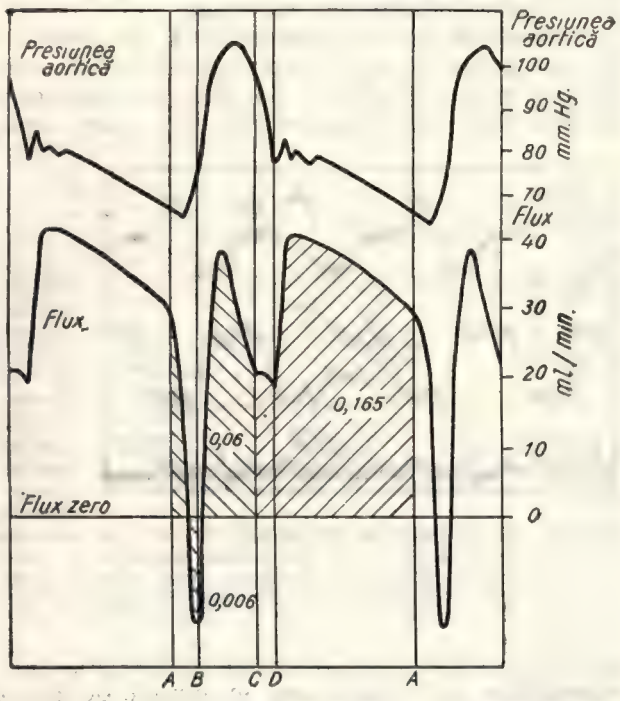


Fig. 370. — Debitul sanguin în ramura descendentă anterioară a arterei coronare stîngi, sincronizat cu curba presiunii aortice. La sfîrşitul diastolei, *A*, sîngele curge în artera coronară cu un debit de 28 ml/min. La începutul contracţiei izometrice, *A*, viteza de curgere descreşte brusc şi momentan se produce un reflux. O dată cu începerea expulziei, *B*, debitul reîncepe şi atinge un maxim de 40 ml/min., cu puţin înainte de vîrful curbei presiunii aortice. El descreşte apoi întrucîtva paralel cu scăderea presiunii aortice, pentru ca să crească din nou după închiderea valvulelor aortice, *D*. În cele din urmă debitul descreşte paralel cu scăderea presiunii diastolice pînă la începutul sistolei următoare. Debitul sanguin total din fiecare fază poate fi calculat din suprafaţa cuprinsă în interiorul fiecărei curbe (viteza × timpul). Debitul net în cursul sistolei este egal cu 0,06 minus 0,006 sau 0,054 ml; debitul net în cursul diastolei este de 0,165 ml. Deoarece frecvenţa cardiacă a fost de 131/min., debitul total este de 29 ml/min. (Din Gregg şi Green, *Amer. J. Physiol.*, 1940, *130*: 114).

Gregg şi colab. [8] au cateterizat cea mai mare parte a numeroaselor vene cardiace anterioare care trec spre baza ventriculului drept şi se deschid direct în atriu şi au constatat că sîngele recoltat din acestea a fost suficient pentru a explica tot efluxul coronarian nerecoltat din sinusul coronarian.

Factorii mecanici care influenţează fluxul sanguin coronarian. *Interferenţa în timpul sistolei.* Circulaţia din inima de broască pare să fie o simplă mişcare de „du-te vino" a sîngelui, care pătrunde în sinusoidele inimii în timpul diastolei şi este expulzat în cursul sistolei. Un punct de vedere întrucîtva similar a fost susţinut şi cu privire la inima mamiferelor.

Conform acestui punct de vedere, contracţia ventriculilor măreşte presiunea intraparietală în măsură suficientă pentru a opri sau a reduce fluxul arterial în cursul unei părţi a sistolei şi pentru a mări fluxul venos prin expulzarea sîngelui din capilare şi venele mici în venele mai mari şi atriul drept. Alte concepţii care au fost adoptate într-un moment sau altul, au constituit, în majoritatea lor, reflectări ale dificultăţilor tehnice pe care le comportă măsurarea fluxului în arterele coronare în cursul unui singur ciclu cardiac. Trebuie să reamintim că presiunea intraparietală în timpul sistolei va fi mai mare în ventriculul stîng decît în cel drept şi prin aceasta se va împiedica pătrunderea sîngelui în inima stîngă într-o măsură mult mai mare.

Dovezile actuale sugerează că, în artera coronară stîngă a cîinelui, are loc probabil următoarea succesiune de fenomene în cursul unui ciclu cardiac normal (fig 370)[6]. La sfîrşitul diastolei viteza fluxului este de aproximativ 70% din viteza maximă. În cursul contracţiei izometrice, fluxul în

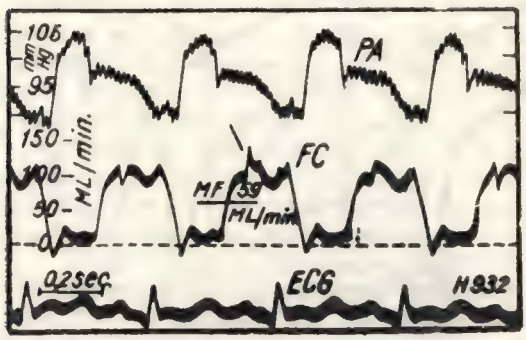


Fig. 371. — Curba de sus — presiunea aortică (*PA*); *curba din mijloc* — debitul coronarian *(FC)* măsurat cu un debitmetru electromagnetic fără cateterizare; *curba de jos* — o electrocardiogramă. Aceste rezultate sînt calitativ similare cu cele din fig. 372. După cum se poate vedea, debitul coronarian scade în cursul diastolei, creşte în faza precoce a sistolei (înainte de creşterea presiunii aortice) şi apoi descreşte accentuat în faza de expulzie. Debitul coronarian creşte din nou pînă la un vîrf în cursul diastolei şi ciclul se repetă. Neregularităţile mici în curba debitului, indicate prin săgeţi, sînt voltaje electrocardiografice. (Prin amabilitatea dr. Merrill Spenser şi Harold D. Green).

arterele coronare stîngi încetează complet şi se poate produce chiar o oarecare regurgitaţie cu o viteză care se apropie de 20% din viteza maximă care se înregistrează în sensul obişnuit al circulaţiei. În perioada de expulzie, fluxul reîncepe şi atinge curînd viteza sa maximă la înălţimea curbei de presiune. La sfîrşitul sistolei viteza scade din nou la 50% din cea maximă, care este însă din nou atinsă în cursul relaxării izometrice. În timpul diastolei, viteza fluxului scade progresiv la aproximativ 70% din cea maximă, pînă la începutul sistolei următoare. Înregistrări recente ale fluxului coronarian la cîini au fost obţinute cu ajutorul debitmetrelor electromagnetice, care nu necesită o canulare a vaselor (fig. 371).

În artera coronară dreaptă, punctele de inflexiune sînt aceleaşi ca cele din stînga, dar modificările de flux care apar în ciclul cardiac sînt mult mai mici; fluxul nu este niciodată redus la zero şi nu se produce regurgitaţie (fig. 372). Aceste rezultate sînt greu de transpus la om, deoarece repartiţia fluxului între inima dreaptă şi cea stîngă este diferită. În cursul sistolei există, fără îndoială, o expulzie crescută de sînge venos din sinusul coronarian şi venele cardiace anterioare. S-a constatat de asemenea că fluxul coronarian creşte atunci cînd se produce asistolie prin stimulare

vagală. Această creştere poate reflecta fie înlăturarea unui obstacol mecanic existent în calea fluxului în cursul sistolei, fie alte efecte vagale, fie ambele.

Dacă în locul vitezei de curgere se calculează volumul circulant — ceea ce poate fi realizat prin măsurarea ariei cuprinse în graficul modificărilor de viteză — se constată că, în cursul sistolei, se produce un flux considerabil către înainte, chiar dacă fluxul încetează complet pe o porţiune scurtă din sistolă. Raportul dintre fluxul total în cursul sistolei şi fluxul total în cursul diastolei variază între 1:1,75 şi 1:7,4, cu o medie de 1:2,4.

Efectele frecvenţei cardiace. Efectele ritmului cardiac asupra fluxului

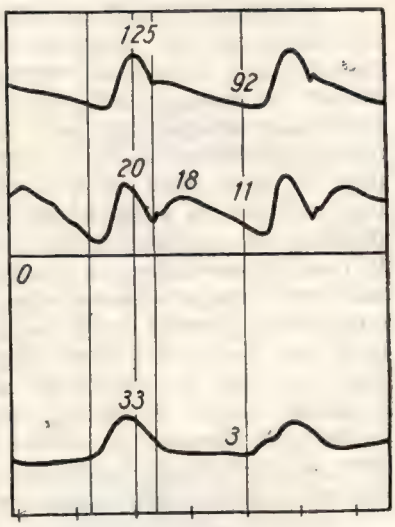


Fig. 372. — *Curba de sus* — presiunea arterială sistemică; *curba din mijloc* — debitul din artera coronară dreaptă; *curba de jos* — presiunea aproximativă intraventriculară dreaptă. Debitul coronarian drept descreşte în timpul diastolei, creşte accentuat în faza precoce a sistolei şi apoi, ca şi debitul coronarian stîng, descreşte brusc paralel cu o contracţie izometrică. Descreşterea debitului continuă în cea mai mare parte a perioadei de expulzie. Debitul creşte din nou aproape de maximum în faza precoce a diastolei, apoi continuă să descrească. (Prin amabilitatea dr. H. Green şi Donald E. Gregg).

coronarian sînt greu de separat de alte modificări care însoţesc variaţiile de ritm. Pe baze pur mecanice ar fi de aşteptat ca fluxul să varieze invers proporţional cu ritmul, deoarece un ritm crescut diminuează în mod preferenţial diastola. Unele dovezi pentru şi contra acestei corelaţii pot fi găsite în preparatul inimă-plămîn. Totuşi alţi factori, ca de exemplu volumul de muncă efectuată şi oxigenul disponibil, par a fi mult mai importanţi decît ritmul. Rezultatele experimentale au variat de asemenea considerabil în funcţie de faptul, dacă inima a fost studiată *in situ* sau pe preparate inimă-plămîn.

Presiunea aortică. „Este a priori evident că presiunea sanguină aortică trebuie să constituie factorul principal în reglarea circulaţiei coronariere" [1]. În preparatul inimă-plămîn se produc creşteri pînă la de 5 ori, dacă presiunea sanguină aortică este crescută de la 40—60 mm Hg la 130—140 mm Hg. O scădere a presiunii perfuziei a determinat o reducere a fluxului coronarian de la 67 ml/min. la 19 ml/min., într-o experienţă pe un preparat de inimă izolată. În experienţele pe inima *in situ*, la un animal anesteziat se obţin rezultate în mare măsură asemănătoare, dar ele sînt complicate prin modificările metabolismului cardiac şi ale intensităţii contracţiei cardiace. În unele experienţe comunicate de Gregg [7], rezistenţa coronariană faţă de flux s-a modificat în aşa fel încît să fie virtual independentă de modificările

reflexe ale presiunii aortice. Se pare deci că alte variabile se suprapun efectelor presiunii aortice.

Reglarea nervoasă a vaselor coronare. Inervația arterelor coronare este atît de bogată, încît în trecut anatomiștii credeau că miocardul nu primește nici o inervație și că așa-numiții nervi cardiaci inervează numai arterele coronare. Deși acest punct de vedere extremist s-a dovedit de-a lungul timpului a fi inexact, el scoate totuși în evidență o bogăție de inervație care, după Anrep [1], nu este depășită în nici o altă arteră a corpului. În vasele mai mari sînt prezente fibre simpatice și parasimpatice în proporții aproximativ egale, dar în arteriolele mai mici predomină fibrele parasimpatice.

Reglarea centrală și influența periferică a celor două subdiviziuni ale sistemului nervos autonom sînt încă neelucidate. Cauza acestei lipse de cunoștințe o constituie dificultatea de măsurare a fluxului sanguin coronarian. În inima izolată, fluxul poate fi măsurat destul de exact, dar posibilitatea de aplicare a unor astfel de rezultate la animalul indemn este desigur problematică. Pe de altă parte, metode, ca aceea a „Thermostromuhr"-ului lui Rein, care au fost utilizate la animale indemne neanesteziate, au fost criticate ca inexacte. Au fost elaborate debitmetre mai noi, care să îndeplinească o dublă cerință și anume exactitatea și posibilitatea de aplicare la condiții normale; cu ajutorul lor se vor adăuga multe date noi la cunoștințele fundamentale referitoare la această problemă. De asemenea a comportat greutăți delimitarea cu certitudine a efectului direct al stimulării sau secționării unui nerv de influențele indirecte datorite modificărilor de ritm și intensitate ale bătăii cardiace și modificărilor presiunii sanguine aortice. În sfîrșit, ceea ce este cel mai important, substanțele neuroumorale eliberate la nivelul diferitelor terminații nervoase din inimă pot avea deseori efecte indirecte, care să mascheze sau să răstoarne complet efectele asupra vaselor sanguine.

Stimularea ganglionului stelat produce o creștere a fluxului coronarian, chiar în cazul unor modificări minime ale ritmului cardiac. Prin deducție, aceasta demonstrează existența unor fibre dilatatoare simpatice. Totuși, după cum a arătat Gregg [7], o astfel de stimulare este însoțită de o creștere a intensității contracției și deci a activității cardiace și/sau a metabolismului. Dovada existenței unei activități vasconstrictoare simpatice a fost obținută prin studiul inimii în stare de fibrilație, în care stimularea ganglionului stelat a determinat de obicei diminuarea fluxului coronarian. iar secționarea ganglionului stelat a dus la o creștere a acestuia. Unii cercetători au observat un flux coronarian diminuat în inima intactă în cazul stimulării vagului și un flux crescut în cazul secționării acestui nerv. Alți cercetători nu au raportat nici o modificare sau au comunicat efecte opuse. Reiese de aici că, înainte de a se putea trage concluzii precise cu privire la funcția inervației simpatice sau parasimpatice, sînt necesare studii în plus, cu un control mai minuțios al tuturor parametrilor.

Reglarea reflexă a fluxului coronarian. Nu există dovezi precise care să arate că vreun receptor, fie intracardiac, fie din alte zone, poate influența în mod reflex fluxul coronarian, deși multe lucrări raportează unele modificări ale acestuia după stimularea nervilor aferenți, după distensia unor porțiuni ale tractului gastrointestinal, după o durere, după creșterea presiunii cerebrale sau a celei din sinusul carotidian etc. Totuși, în nici unul din

aceste studii nu au fost urmărite variabilele care influenţează fluxul coronarian, astfel încît să se poată demonstra în mod cert reglarea reflexă.

Reglarea chimică. *Oxigenul, bioxidul de carbon şi alţi metaboliţi.* Mult mai accentuată decît influenţa ritmului cardiac, a debitului cardiac, a factorilor nervoşi şi a hormonilor autonomi este acţiunea anoxemiei (fig. 373). În cursul anoxemiei a fost observată o creştere a fluxului sanguin pînă la de 5 ori valoarea de control. Injectarea de cianuri reproduce efectele anoxiei generale, dar o creştere a conţinutului în bioxid de carbon al aerului inspirat sau o injecţie cu acid lactic au un efect mult mai redus. Fluxul

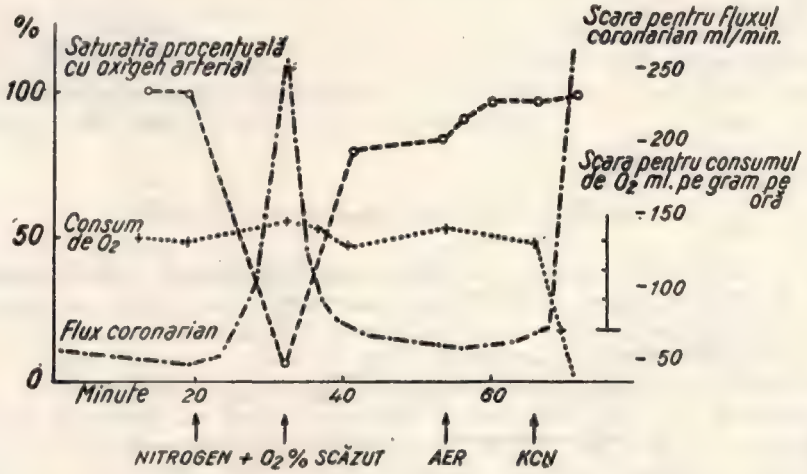


Fig. 373. — Grafic reprezentînd o creştere intensă a debitului sanguin coronarian într-un preparat inimă-plămîn în cazul ventilării cu azot sau al administrării de KCN. Consumul de oxigen rămîne constant. (Din Hilton şi Eichholtz, *J. Physiol.*, 1924—1925, *59*: 413).

crescut asociat cu o producţie mărită de bioxid de carbon a inimii pare să constituie un efect indirect al scăderii tensiunii oxigenului din sînge. Nu este clar dacă creşterea fluxului sanguin coronarian în anoxie se datoreşte anoxiei în sine sau metaboliţilor eliberaţi ca rezultat al lipsei de oxigen. Totuşi, creşterea este independentă de activitatea nervoasă şi de ritmul cardiac şi relativ independentă de presiunea aortică medie. Punctul de vedere că creşterea fluxului coronarian constituie un efect direct al anoxiei este susţinut de Hilton şi Eichholtz [9], care au observat că vasodilataţia produsă de anoxie nu este însoţită de o reducere a consumului de O_2 (fig. 374). Într-un astfel de caz nu se va produce un deficit de O_2 şi nici o producţie anormală de metaboliţi. Trebuie reţinut că o inimă normală în repaus extrage 10—12 volume % de oxigen din fiecare 100 ml sînge şi că nu posedă o rezervă de oxigen.

Rapiditatea cu care acţionează lipsa de oxigen a impresionat mulţi cercetători. Green şi colab. [4] au observat că ischemia locală produsă prin ligaturarea temporară a unei artere coronare produce o vasodilataţie accentuată în ramificaţiile arterei ocluzionate. Ocluzia unei artere pentru un interval de timp de numai 3—5 sec. a fost urmată de o creştere a fluxului cu

200—250%, deşi nu a putut fi pusă în evidenţă nici o influenţă asupra presiunii sanguine sau a intensităţii contracţiei miocardice. Dilataţia maximă, care produce o creştere a fluxului atingînd 500%, a fost obţinută înainte ca contracţiile miocardice să fie deficiente, în timp ce circulaţia coronariană crescută a fost menţinută timp de 1,5 min. după ce intensitatea contracţiei s-a restabilit complet, în experienţe în care ocluzia a fost menţinută pînă la punctul de deficienţă. Ionii de hidrogen par să fie un vasodilatator moderat, ca şi histamina care este produsă în cantităţi crescute de inima hipoxică.

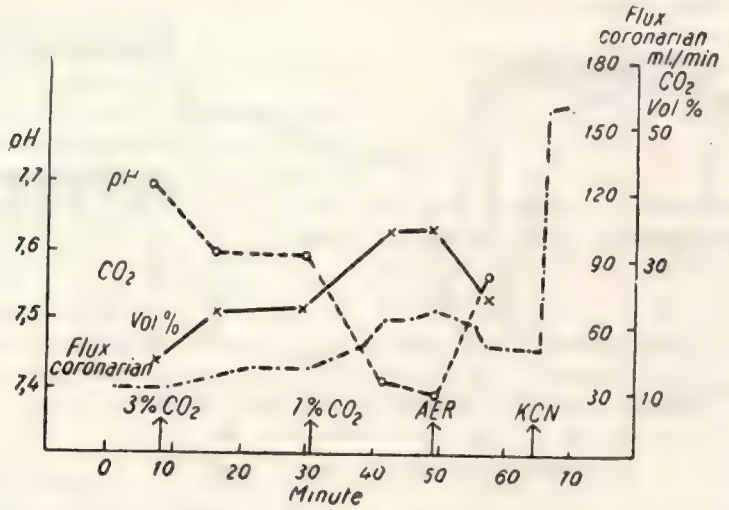


Fig. 374. — Ilustrarea influenţei CO_2 asupra fluxului coronarian. Comparaţia cu fig. 373 arată că CO_2 este mult mai puţin eficient ca vasodilatator decît lipsa de O_2. (Din Hilton şi Eichholtz, *J. Physiol.*, 1924—25, *59*: 413).

Hormonii autonomi. Determinarea influenţei adrenalinei, noradrenalinei şi acetilcolinei asupra vaselor coronare este îngreunată de influenţele indirecte suplimentare exercitate asupra ritmului cardiac, presiunii sanguine aortice, intensităţii contracţiei miocardului, metabolismului celular şi consumului de oxigen. Opinia unanimă pare să fie totuşi că adrenalina exercită o influenţă dilatatoare moderată asupra arterelor coronare. Acum se ştie că acest efect rezultă în mare măsură din acţiunea vasodilatatoare a produşilor metabolici eliberaţi ca urmare a creşterii metabolismului, provocată de această substanţă. S-a sugerat că angina provocată prin injectare de adrenalină la persoane sensibile se datoreşte creşterii metabolismului, iar solicitarea consecutivă de oxigen depăşeşte cu mult creşterea fluxului, care este posibilă printr-o acţiune vasodilatatoare directă exercitată de adrenalină. Efectul noradrenalinei este similar, dar mai puţin accentuat.

În ceea ce priveşte acetilcolina, majoritatea cercetătorilor au constatat că această substanţă dilată vasele coronare, contrar celor ce ar fi fost de aşteptat pe baza vasoconstricţiei care urmează după stimularea vagală. Ultimul efect, cînd este observat, poate reflecta modificări ale presiunii aor-

tice, ritmului cardiac, disponibilului de oxigen sau altor parametri care pot masca efectul dilatator al substanței.

Părerile sînt pe deplin unanime în privința faptului că pitresina reduce fluxul coronarian, reducerea fiind mai mult sau mai puțin proporțională în cursul ciclului cardiac. Asupra acestei reduceri, care este suficientă pentru a determina apariția unor semne electrocardiografice nete de ischemie miocardică, adrenalina exercită o acțiune antagonistă. Green și colab. [5] confirmînd observația originală a lui Melville și Stehle, au constatat, în experiențe pe cîini, că 0,1 ml dintr-o soluție de adrenalină 1‰ restabilește prompt fluxul coronarian și intensitatea contracției cardiace, care fuseseră diminuate prin injectarea a 1—2 unități de pitresină. S-a observat că nitritul de amil, nitroglicerina, aminofilina, histamina, acetil-β-metilcolina, papaverina, acidul piridin-β-carbonic, dietilamida (coramina) și atropina au o acțiune de creștere a fluxului coronarian. S-a stabilit că vasodilatația coronariană este responsabilă — cel puțin parțial — de acest fenomen.

Metabolismul și nutriția inimii

Metabolismul oxigenului. *Necesitățile de oxigen și eficiența cardiacă.* Necesitățile de oxigen în preparatele inimă-plămîn variază între 2 și 5 ml O_2/gram de inimă/oră, cînd debitele cardiace medii sînt menținute la presiuni sanguine aortice medii în jurul a 100 mm Hg. Cu echivalentul de energie al oxigenului (2 kgm/ml), eficiența cardiacă poate fi evaluată prin calcularea debitului de lucru cu ajutorul unei formule care include cele două căi principale prin care inima își desfășoară activitatea: crearea de presiune și distribuția unei energii kinetice fluxului sanguin. Una dintre aceste formule este: $W = VP + (MV^2/2\ g)$, în care W este lucrul mecanic în kgm, V minut-volumul în litri, P presiunea aortică medie în m de sînge, M greutatea sîngelui, V^2 pătratul mediei vitezei și g accelerația datorită gravității. Determinarea lucrului mecanic total al inimii necesită un astfel de calcul pentru ambii ventriculi. Factorul kinetic nu constituie decît o mică proporție din lucrul mecanic total, în majoritatea condițiilor, și este de obicei neglijat. În aceste situații, eficiența cardiacă este de obicei de 3—7%.

Creșterea lucrului mecanic al inimii necesită oxigen suplimentar, dar nu în mod necesar o creștere direct proporțională, deoarece eficiența contracției se poate modifica. Creșterea solicitării impusă de mărirea rezistenței arteriale diminuează eficiența cu aproximativ 20%, astfel încît se va produce o creștere a consumului de oxigen mai mare decît cea proporțională. Eficiența diminuează, cînd ritmul cardiac crește. Chiar dacă debitul sanguin este nemodificat, consumul de oxigen variază aproape liniar cu ritmul cardiac, într-un mod care poate fi exprimat matematic prin următoarea formulă: O_2 (ml/g/oră) = 0,0187 R (ritm pe minut) + 2,23. Această creștere a necesităților de oxigen fără o modificare a debitului atrage după sine o reducere a eficienței, ceea ce poate constitui un factor critic într-o insuficiență cardiacă. Pe de altă parte, creșterea solicitării impusă de o umplere diastolică mai mare și în consecință de un volum-bătaie mai mare, fără o modificare a ritmului cardiac sau a presiunii arteriale medii, este însoțită de

o creştere accentuată (aproximativ 30%) a eficienţei contracţiei (fig. 375). După părerea unor cercetători, debitul este anormal de scăzut în preparatele inimă-plămîn care funcţionează cu eficienţe de 3—10%, iar eficienţa inimii umane în stare bazală poate fi de aproximativ 12—20%. Calculele bazate pe aceste cifre arată că utilizarea de O_2 în inima umană reprezintă 4—5% din consumul total de oxigen.

Concluziile care trebuie trase din aceste studii sînt: 1) eficienţa car-

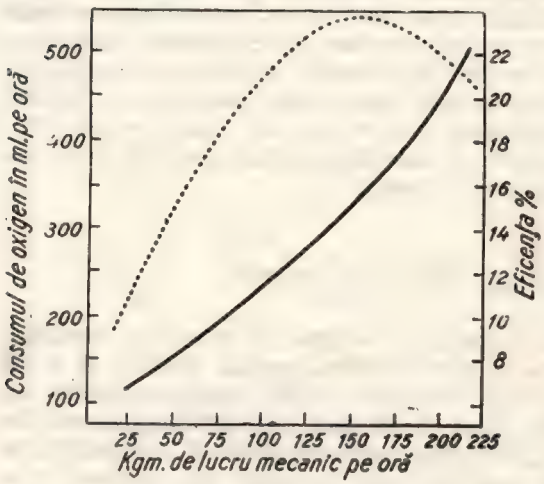


Fig. 375. — Grafic prezentînd creşterea eficienţei (linia punctată) cînd debitul crescut se datoreşte unei creşteri a volumului-bătaie, fără o modificare a ritmului sau a presiunii arteriale medii. În cele din urmă, eficienţa începe să scadă, pe măsură ce ne apropiem de limitele distensibilităţii diastolice. Linia continuă reprezintă consumul de oxigen. (Din Evans, *J. Physiol.*, 1918—1919, 52: 6).

diacă este mai scăzută cînd solicitarea pentru un debit crescut este asociată cu un ritm cardiac mărit, dar este crescută cînd volumul-bătaie creşte fără o modificare a ritmului; 2) din cauza acestor două tendinţe opuse nu poate fi prevăzută modificarea netă de eficienţă, care poate apărea în cursul unui efort, dar, întrucît un individ antrenat efectuează acelaşi lucru mecanic la un ritm cardiac mai scăzut decît un individ neantrenat, reiese că persoanele antrenate prezintă niveluri superioare de eficienţă cardiacă; 3) creşterea rezistenţei arteriale forţează inima să lucreze cu o eficienţă mai mică, afară de cazul în care ritmul cardiac este încetinit (legea lui Marey) pentru a se adapta la acelaşi debit cu o contracţie mai eficientă.

În ciuda chiar a modificărilor celor mai favorabile ale eficienţei, consumul de oxigen al inimii creşte intens în cursul unui efort fizic şi s-a stabilit că inima umană necesită pînă la 200—250 ml oxigen/min. în cursul unui efort fizic. Pentru a face faţă acestei solicitări, inima poate recurge la o serie de mecanisme descrise anterior, printre care o vasodilataţie intensă în arborele coronarian şi o creştere a presiunii aortice medii. În plus, inima are capacitatea de a-şi mări, în măsură mai mare decît muşchiul scheletal, coeficientul de utilizare a oxigenului. Astfel fig. 373 arată că consumul de oxigen poate fi menţinut la un nivel constant în ciuda unei reduceri mai accentuate a oxigenării afluxului sanguin coronarian. Se poate însă ajunge la un stadiu în care consumul de oxigen să depăşească aportul; în acest caz, inima devine anoxemică, fie că participă la anoxemia *generală* care se produce în întregul corp, fie că prezintă o anoxemie *localizată*, care afectează numai o parte a inimii. Faţă de fiecare din aceste stări au loc reacţii caracteristice.

Anoxemia generală. Dezvoltarea progresivă a anoxemiei generalizate cuprinde inima atît direct, cît şi indirect. În stadiile precoce de anoxemie sau hipoxie, răspunsul general este un răspuns de stimulare, cu creşterea presiunii sanguine, a ritmului şi a debitului cardiac. Durata sistolei se scurtează (fig. 376), minut-volumul respirator creşte şi apare o alcaloză relativă ca urmare a pierderii excesive de bioxid de carbon datorită unei hiperventilaţii.

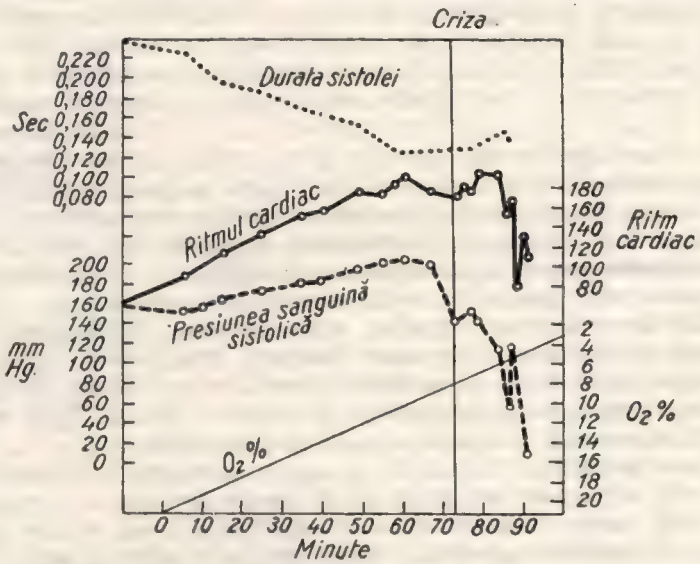


Fig. 376. — Durata sistolei *(linia punctată)*, ritmul cardiac *(linia groasă cu cercuri)*, presiunea sistolică *(linia întreruptă cu cercuri)* şi conţinutul în oxigen al aerului respirat *(linia continuă)*, la cîine, în cursul anoxiei progresive. Pînă la declanşarea crizei, la O_2 de aproximativ 8%, toate funcţiile cardiovasculare sînt stimulate. Criza pare să fie precipitată de scăderea presiunii sanguine. Concomitent se produce o criză respiratorie. (Din Sands şi DeGraff, *Amer. J. Physiol.*, 1925, *74*: 416).

Acest stadiu, în care este clar că inima acţionează cu o eficienţă normală sau chiar crescută, se termină obişnuit printr-o criză cardiovasculară-respiratorie; presiunea sanguină scade brusc, respiraţia se încetineşte şi încetează complet, în timp ce ritmul cardiac devine din ce în ce mai lent şi apar semne de bloc atrioventricular de diferite grade. Dacă nu este rapid disponibil un aport adecvat de oxigen şi dacă nu se instituie respiraţie artificială, se produce în scurt timp moartea. În acest moment, modificările cardiace reflectă o deficienţă a celulelor înseşi.

La om şi la animalele de experienţă, această succesiune a fost urmărită electrocardiografic pînă în momentul colapsului. Două constatări au fost aproape unanim menţionate: 1) o diminuare progresivă a înălţimii undei *T* în toate derivaţiile, începînd la concentraţii ale oxigenului de aproximativ 14%; 2) o subdenivelare moderată a segmentului *S-T*, depăşind rareori 1 mm. Modificările segmentului *S-T* denotă leziuni ale muşchiului care mărgineşte endocardul. S-a constatat că şi unda *R* prezintă o di-

minuare progresivă. Această modificare, precum şi modificările undei *T*, rezultă probabil dintr-o creştere progresivă a volumului toracic, ca urmare a creşterii progresive a tonusului inspirator, pe măsură ce se dezvoltă anoxemia. În cursul crizei poate apărea atît la om, cît şi la cîine disociaţia atrioventriculară. După cum am arătat mai înainte, nodul *A-V* are un coeficient de siguranţă redus. Odată ce criza s-a declanşat, unda *T* se inversează rapid, îndreptîndu-se în sus. Amplitudinea undei *T* continuă să crească şi poate depăşi pe aceea a undei *R* în complexul *QRS*. Mecanismul acestor modificări ale undei *T* este necunoscut; de asemenea nu se ştie dacă mecanismul este celular (adică dacă se modifică potenţialul de acţiune intracelular), deşi eliminarea în cantitate mare a potasiului din miocard şi din alte celule are fără îndoială un rol. Într-adevăr, modificări similare se observă în hiperkaliemie. În acest stadiu se poate produce stopul cardiac sau ventriculii pot continua să bată pînă la apariţia unui bloc intraventricular întins. Toate aceste fenomene se produc după oprirea respiraţiei şi de aceea pot fi considerate ca terminale. Ele reflectă în mod cert efectul direct al anoxemiei asupra miocardului, ca şi revărsarea de potasiu — menţionată mai sus — din ţesuturile anoxemice din tot corpul.

Modificările electrocardiografice premergătoare crizei arată prezenţa unei anoxemii miocardice şi sînt asemănătoare modificărilor undei *T* după un infarct miocardic acut. Capacitatea inimii de a-şi reveni după o expunere mai îndelungată la tensiuni joase de oxigen (pînă la 30 de minute) a avut un rol fundamental în dezvoltarea chirurgiei cardiace.

Anoxemia localizată. În caz de ocluzie a unei artere coronare sau de constricţie atît de accentuată încît nu se poate dezvolta o circulaţie colaterală adecvată pentru a nutri zona miocardică în mod normal irigată de acea arteră, se produce un deficit local de O_2. În centrul acestei regiuni, lipsa este aproape completă; există însă o zonă învecinată cu o oxigenare progresiv mai satisfăcătoare, mărginită de miocard normal. În zona de oxigenare deficientă, anumite procese fiziologice sînt modificate. Astfel, de exemplu, configuraţia potenţialului de acţiune intracelular se modifică (capitolul al 27-lea). Această modificare se manifestă prin viteza de conducere diminuată şi prin excitabilitatea modificată (prag, viteza repolarizării, ritm). De asemenea descreşte intensitatea contracţiei. Multe din aceste alterări produc modificări electrocardiografice pe baza cărora poate fi urmărită desfăşurarea fenomenelor.

Diminuarea *contractilităţii* este poate modificarea cea mai semnificativă. O deficienţă parţială în aprovizionarea cu oxigen, care depăşeşte capacitatea compensatoare a miocardului, este rapid urmată de o slăbire a contracţiei şi de dilatare; lipsa completă de oxigen este urmată în decurs de 30 de secunde de încetarea contracţiilor. Cauza cea mai obişnuită de moarte în ocluzia coronariană acută o constituie probabil deficienţa forţei musculare, iar insuficienţa cardiacă congestivă progresivă este complicaţia cea mai importantă la bolnavii care se restabilesc după episodul acut, dar al căror miocard funcţional este insuficient pentru a menţine un debit cardiac adecvat. Deseori bolnavii se restabilesc după faza iniţială a infarctului, însă mor în decurs de două săptămîni prin stop cardiac sau, mai rar, prin fibrilaţie ventriculară. Fenomenul de ocluzie în sine favorizează stabilirea unei circulaţii colaterale, dar un miocard total lipsit de oxigen pentru un interval de timp mai mare de 30 de minute se restabileşte rareori (cu excepţia intervenţiilor chirurgicale, în care o pompă oxigenatoare sus-

ţine activitatea cardiacă în stadiile iniţiale de restabilire). Ocluzia produce un *infarct*, care este ulterior înlocuit prin ţesut necontractil.

Tulburările de *conducere* care însoţesc anoxia sînt importante, cînd suprafaţa anoxică include ţesutul conductibil specializat, ca de exemplu nodul A-V, fasciculul His sau unul din fasciculele ramurilor. În prima din aceste eventualităţi, la pierderea directă de contractibilitate a inimii se poate adauga o nouă solicitare, deoarece ritmul ventricular poate descreşte pînă la niveluri la care debitul cardiac nu poate fi menţinut. În cazul unui bloc al sistemului de conducere distal faţă de nodul A-V, distribuţia impulsului în ventriculi poate fi atît de întîrziată, încît sumarea contribuţiilor elementelor musculare individuale să nu mai dea o contracţie puternică.

Modificări de excitabilitate, de cea mai mare importanţă, se dezvoltă în zonele parţial anoxemice, în special imediat după începutul anoxemiei. După cum s-a văzut, o anoxie generalizată stimulează inima în stadiile de precriză — atît prin sistemul nervos simpatic, cît şi prin acţiune directă asupra miocardului. Alte ţesuturi sensibile sînt de asemenea hiperexcitabile în anumite stadii ale carenţei de oxigen. În muşchiul cardiac, acest stadiu de hiperexcitabilitate este exprimat printr-o tendinţă crescută la descărcare spontană şi printr-o perioadă refractară scurtată; el constituie de asemenea baza fiziologică pentru bătăile ectopice care se produc aproape invariabil după ocluzia unei artere coronare. Aceste bătăi variază de la extrasistole izolate observate în zona anoxemică, la accese de tahicardie care, în cele din urmă, pot duce la fibrilaţie ventriculară şi la moarte. Chiar dacă nu sfîrşesc printr-o fibrilaţie, astfel de tahicardii sînt importante din punct de vedere clinic, deoarece pot reduce debitul cardiac.

Electrocardiograma reflectă unele din aceste modificări în următoarea succesiune: 1) perioada de stimulare, prin care trece întregul miocard pe măsură ce devine anoxemic şi care persistă în zonele limitrofe un timp oarecare; 2) dinamica leziunii care se dezvoltă cînd anoxemia atinge un grad la care integritatea membranei celulare nu mai poate fi menţinută (vezi mai sus); 3) modificările de mai lungă durată, care persistă în partea miocardului care supravieţuieşte, dar care este insuficient irigat cu sînge şi 4) modificările persistente ale distribuţiei impulsului cardiac, provocate de pierderea permanentă a elementelor miocardice.

Ionii anorganici. Numele de *soluţie Ringer* aminteşte contribuţiile lui Sydney Ringer la clarificarea problemei necesităţilor minerale ale inimii (10). Perfuzînd inima de broască cu lichide artificiale, avînd compoziţii diferite, Ringer a ajuns la următoarele concluzii:

1. „Soluţia salină este incapabilă să menţină contracţiile cardiace, deoarece, dacă amestecul sanguin este înlocuit cu o soluţie salină, contracţiile devin rapid mai slabe, iar în unele cazuri *contractilitatea dispare* complet, deoarece nu mai poate fi provocată nici o contracţie, nici chiar printr-un şoc puternic".
2. „Bicarbonatul de calciu sau clorura de calciu în doze fiziologice, sau chiar în cantităţi mai mici decît cele existente în sînge, restabilesc contracţiile eficiente, chiar dacă contractilitatea a fost pierdută timp de 7—8 minute şi ventriculul nu mai răspunde la şocuri de inducţie puternice. Ca atare trag concluzia că sărurile de calciu sînt necesare pentru menţinerea contractilităţii musculare".
3. „Deşi sărurile de calciu sînt necesare pentru o contracţie adecvată a inimii, totuşi dacă nu ar interveni sărurile de potasiu cu acţiune antagonistă, bătăile ar deveni atît de accentuate şi dilataţia diastolică atît de prelungită,

încît s-ar produce o fuziune a bătăilor şi ventriculul ar intra într-o stare de tetanos".

4. „Dacă aceste două săruri nu sînt prezente în proporţii corecte, traseul devine anormal. Dacă potasiul este prezent în cantităţi prea mici, contracţiile devin din ce în ce mai mari şi rezultă o fuziune a bătăilor. În cazul unei cantităţi prea mari de potasiu sau a unei cantităţi prea mici de săruri de calciu, contracţia ventriculului este imperfectă iar prin creşterea cantităţii de săruri de potasiu, bătaia slăbeşte din ce în ce, pînă se opreşte".

5. „O cantitate mică de bicarbonat de calciu sau clorură de calciu adăugată la soluţia salină (0,75%), cu o parte de clorură de potasiu la 10 000 de părţi soluţie, reprezintă un lichid circulant artificial adecvat, iar ventriculul va continua să bată perfect timp de peste 4 ore, cu bicarbonat de calciu".

Aceste relaţii simple sînt desigur modificate la mamifere, la care trebuie luaţi în consideraţie mult mai mulţi factori accesorii. De aceea este recomandabil să se treacă în revistă acţiunea acestor ioni la cîine şi pisică şi, în măsura în care este posibil, la om.

Sodiul. Sodiul este ionul cel mai important pentru menţinerea potenţialului de repaus al celulelor cardiace. Deşi „pompa de sodiu" produce gradienţi ionici de o parte şi de alta a peretelui, totuşi variaţii mari ale sodiului plasmatic sînt bine tolerate. Nivelul normal al sodiului plasmatic este de 140 mEq/l. Nivelul maxim compatibil cu viaţa este de aproximativ 200 mEq/l la cîinii deveniţi hipertonici prin lipsa de aport de apă *per os* sau prin injecţii intravenoase ori intraperitoneale de soluţie salină 5%. La astfel de animale, pulsul periferic este lent şi viguros pînă la sfîrşit; atît la animalele cu hipertonie acută, cît şi la cele cu hipertonie cronică, azotul neproteic nu creşte, iar excreţia de urină continuă, ceea ce dovedeşte menţinerea adecvată a eficienţei circulatorii. Electrocardiograma prezintă modificări nesemnificative în cursul creşterii sodiului seric şi este în esenţă normală imediat înainte de moarte. Moartea este în mod invariabil provocată de o insuficienţă respiratorie, în timp ce inima continuă să bată. Reducerea sodiului seric sub 100 mEq/l, pe de altă parte, este urmată de dezvoltarea unor semne accentuate de insuficienţă cardiovasculară — puls slab rapid, debit cardiac mic şi scăderea presiunii sanguine — avînd ca rezultat colapsul cardiovascular. Unele din aceste efecte se produc ca urmare a faptului că celulele miocardice şi-au pierdut capacitatea de a se depolariza.

Potasiul. La inima de mamifere, potasiul acţionează în mare măsură într-un mod similar cu cel observat la broască. Diferenţa de concentraţie de o parte şi de alta a peretelui celular determină potenţialul de repaus. Dacă raportul dintre concentraţia interioară şi cea exterioară este crescut, potenţialul de repaus este mai mare decît cel obişnuit, iar celulele se depolarizează greu. Dacă nivelul plasmatic este excesiv de înalt, celulele îşi pot pierde capacitatea de a se repolariza normal. Creşterea potasiului plasmatic modifică succesiunea proceselor de restabilire din inimă — amplitudinea undei *T* este în mod evident modificată — şi se produce un bloc intracardiac progresiv extins, întîi în atriu, apoi în nodul A-V şi, în sfîrşit, în ventricul. Aceste efecte constituie rezultatul modificărilor celulare. La om, ca şi la animalele de experienţă, presiunea sanguină este menţinută, scăzînd numai cînd blocul intraventricular devine pronunţat. Pe de altă parte, o tulburare a activităţii electrice este evidentă în condiţiile în care concentraţiile serice descresc (fig. 377 şi 378). Această tulburare de conducere va determina, la rîndul său, o tulburare a contractilităţii.

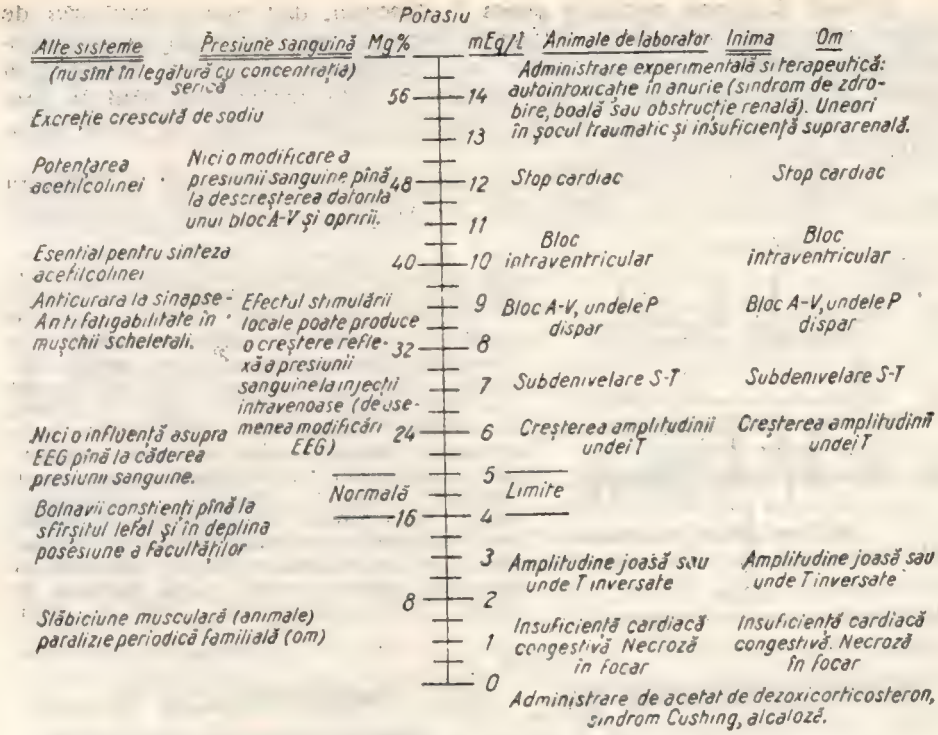


Fig. 377. — Influența concentrației serice a potasiului asupra inimii și sistemelor asociate.

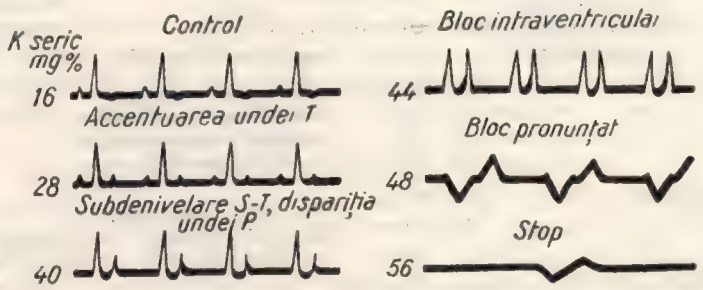


Fig. 378. — Diagramă reprezentînd modificările progresive ale electrocardiogramei la cîine (derivația a II-a) produse prin injectarea lentă a unei soluții izotonice de clorură de potasiu. În stînga este arătat nivelul mediu al potasiului seric la care se produc diferitele modificări. Unda *P* prezintă o diminuare progresivă a amplitudinii și o lărgire progresivă; chiar înainte de dispariția ei (acest moment nu este reprezentat aici) se pot observa diferite stadii de bloc A—V.

Reactivitatea inimii la acetilcolină este considerată mărită, prin creșterile potasiului seric, care se produc în limitele variabilității spontane. Ambele substanțe acționează în sensul unei depolarizări celulare.

Calciul. Acţiunea calciului poate fi descrisă, dar mecanismul său de acţiune este încă necunoscut. Prezenţa calciului este esenţială pentru excitabilitatea electrică normală. Acest ion acţionează la nivelul membranei celulare şi este important în succesiunea — încă neelucidată pînă în prezent — de fenomene care leagă excitaţia cu contracţia. În doze mici, calciul măreşte excitabilitatea.

La cîine s-au observat trei faze în activitatea calciului, pe măsura creşterii concentraţiei sale serice (fig. 379 şi 380) : 1) o bradicardie vagală

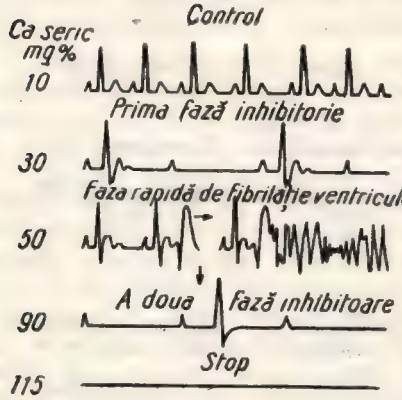


Fig. 379. — Diagramă care ilustrează modificările electrocardiografice (derivaţia a II-a) produse la cîine printr-o perfuzie lentă de clorură de calciu izotonică (cu concentraţiile medii la care se produc diferitele fenomene). Prima fază inhibitoare este de origine vagală şi poate fi foarte pronunţată. A doua fază, de accelerare, este aproape totdeauna marcată prin extrasistole ventriculare şi tahicardie şi se poate termina printr-o fibrilaţie ventriculară letală. Faza finală de încetinire şi oprire este, desigur, constatată numai la animalele care supravieţuiesc fazei rapide şi nu este de origine vagală. (Din Winkler şi colab., *Yale J. Biol. Med.*, 1940, *13* : 123).

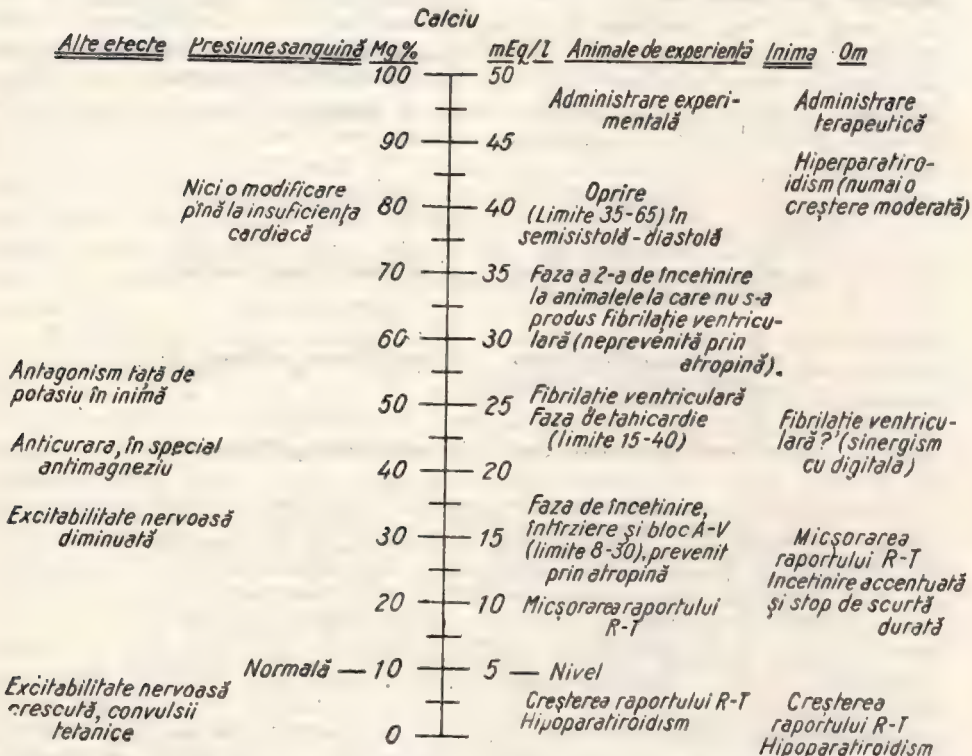


Fig. 380. — Prezentarea rezumativă a efectelor importante sistemice şi cardiace ale creşterii nivelului calciului seric.

inițială, care se produce în cazul unui nivel seric al calciului de 13—35 mg%; 2) tahicardie și bătăi ectopice, cînd nivelul este de 30—60 mg%; la aproximativ 50% din animale, această fază se termină printr-o fibrilație ventriculară letală și 3) o bradicardie care nu este de origine vagală și care apare în cazul unei concentrații de peste 60 mg%. Aplicate la om, aceste constatări arată că creșterea spontană a calciului seric nu atinge niciodată niveluri la care inima să fie periclitată, așa cum se poate întîmpla și cum se și întîmplă în cazul potasiului. De aceea trebuie acordată cea mai mare importanță utilizării terapeutice a sărurilor de calciu injectate intravenos. Doza terapeutică obișnuită pentru o singură injecție este de 1 g (clorură de calciu), care numai cu greu poate produce o concentrație serică de peste 20 mg%, exceptînd cazurile în care este administrată extrem de rapid; de aceea numai primele două stadii — bradicardia precoce și stadiul bătăilor ectopice rapide — trebuie luate în considerare.

Un exemplu interesant al primei faze îl constituie, după toate probabilitățile, perioada prelungită de stop cardiac (cu sincopă), observată la unii din bolnavii cărora li s-au injectat cantități foarte mici de calciu. Nu pare probabil ca acest efect vagal să devină vreodată suficient de intens pentru a provoca moartea; de aceea cauza probabilă a decesului după injecții terapeutice la om este fibrilația ventriculară. Concentrația minimă la care a fost observat acest fenomen la cîini a fost de 30 mg%, o concentrație considerabil mai mare decît cea obișnuită la om cu dozele terapeutice obișnuite ale sărurilor de calciu. Se presupune că fibrilația se poate produce foarte rareori la un nivel inferior sau că o injecție rapidă poate produce temporar o creștere pînă la niveluri toxice a concentrației în sîngele arterial. Pericolul unei fibrilații ventriculare pare întrucîtva mai mare la bolnavii digitalizați, fie din cauza unui sinergism digitalic neconfirmat, fie din cauza bolii de bază a acestor persoane.

Magneziul. Modificarea concentrației magneziului seric în limitele compatibile cu viața are un efect foarte redus asupra inimii: prelungire moderată a intervalului *P—R* și o influență variabilă asupra ritmului cardiac, în funcție de echilibrul dintre o încetinire directă a activității cardiace și o creștere reflexă a ritmului, datorită scăderii presiunii sanguine (fig. 381). S-a afirmat că sărurile de magneziu reduc excitabilitatea ventriculului, suprimînd astfel bătăile ventriculare ectopice.

Principalul efect cardiovascular al sărurilor de magneziu constă în dilatarea arteriolelor, reducînd astfel presiunea sanguină sistemică. Această proprietate a sărurilor de magneziu poate contribui, cel puțin în parte, la eficiența lor terapeutică în nefrită și eclampsie, prin îmbunătățirea circulației periferice. De asemenea magneziul poate dilata venele într-un mod foarte asemănător cu acțiunea nitriților; el produce o sincopă în legătură cu întoarcerea venoasă redusă, datorită acumulării excesive de sînge în rezervoarele de sînge. În afară de aceasta, magneziul blochează transmiterea joncțională mioneurală într-un mod asemănător cu curara și în cele din urmă respirația încetează, din cauza paraliziei mușchilor respiratori. Acest efect se produce cînd nivelul seric este sub cel care afectează în mod semnificativ inima; astfel, stopul cardiac nu se poate produce decît dacă respirația este menținută artificial. În sfîrșit, magneziul acționează ca un anestezic, dar numai la niveluri foarte apropiate de cele care produc blocul mioneural, astfel încît uneori este greu să facem distincția între cele două efecte.

Echilibrul acidobazic. Inima de broască prezintă o rezistenţă remarcabilă la modificările compoziţiei acidobazice a perfuzatelor sale şi s-a arătat că bătăile persistă în cazul unor perfuzate cu o aciditate mergînd pînă la un pH 5,5 sau cu o alcalinitate mergînd pînă la un pH 10. Studierea acestei probleme prin injectarea intravenoasă a diverşi acizi la cîini indemni anesteziaţi arată că: 1) nivelul letal al pH este foarte apropiat de 6,0 (între 6,6 şi 5,5), independent de acidul utilizat (acid lactic, HCl). 2) Modificările de conducere atrioventriculară sau intraventriculară sînt

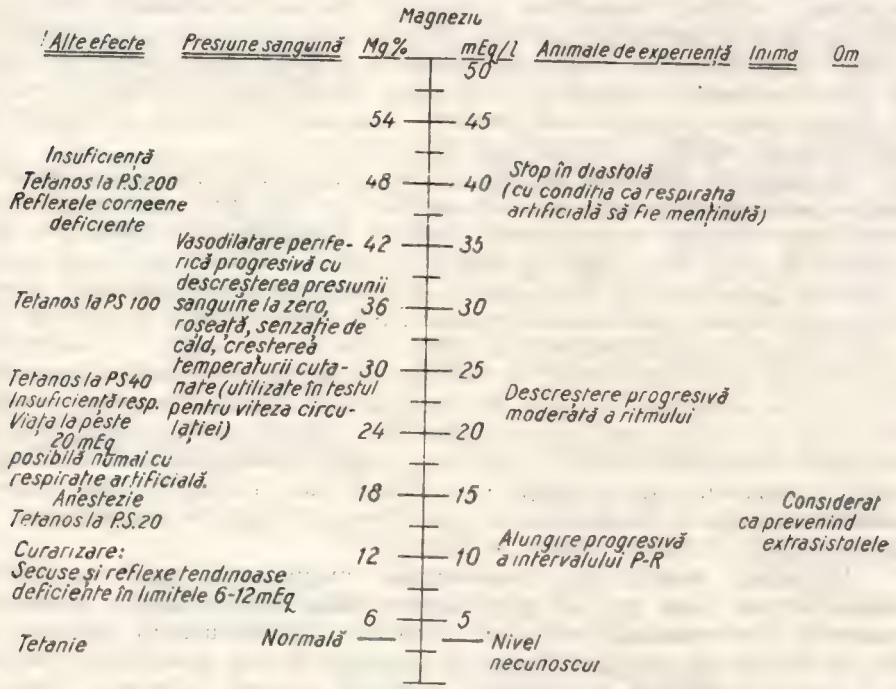


Fig. 381. — Influenţa concentraţiei magneziului seric asupra aparatului cardiovascular şi a altor sisteme.

practic inexistente; se produce o uşoară întîrziere progresivă a intervalului *P-R*, care atinge un maxim ce nu depăşeşte 0,15 sec. (la cîine) şi un ritm atrioventricular de 1 : 1 este menţinut pînă la moarte. 3) Ritmul este menţinut, cu o uşoară încetinire spre sfîrşit; oprirea este bruscă, ca şi sfîrşitul letal. 4) Amplitudinea undelor *T* creşte progresiv, iar imediat preterminal se constată o coborîre progresivă a segmentului *S-T* în toate derivaţiile, care poate fi interpretată ca o urmare a insuficienţei ventriculare drepte. Presiunea sanguină scade rapid şi se produce o insuficienţă respiratorie. Inima se opreşte într-o diastolă extremă.

De aceea se poate trage concluzia că efectul principal al unui pH scăzut îl constituie suprimarea bruscă a contractilităţii inimii, înainte de a se fi produs vreo importantă modificare de ritm sau de conducere a impulsului cardiac, dar că rapiditatea cu care acest fenomen este urmat de stopul cardiac şi de insuficienţa respiratorie sugerează că sistemele respective sînt suprasolicitate. Tulburările de conducere nu reprezintă un

aspect semnificativ în tabloul intoxicației acide a inimii de mamifere *in situ*. Dacă variațiile compoziției lichidului de perfuzie sînt lente, sînt posibile modificări mai mari.

Metabolismul glucidic. *Acidul lactic.* Deși metabolismul glucidic al inimii se desfășoară în același mod ca acela al mușchiului scheletal, există cel puțin diferențe cantitative. Diferența cea mai semnificativă o constituie poate importanța oxidării acidului lactic în inimă. Diverși cercetători au scos în evidență această importanță în mai multe feluri: 1) în timp ce în mușchiul scheletal concentrația de acid lactic este mai mare în sîngele venos decît în cel arterial, sîngele sinusului coronarian are un conținut în acid lactic mai redus decît sîngele arterial. Această diferență arată că, în timp ce mușchiul scheletal pune în libertate acid lactic, mușchiul cardiac bine oxigenat îndepărtează acidul lactic din sînge. 2) În experiențele de perfuzie în care plămînii au fost înlocuiți cu un dispozitiv de oxigenare artificială, pentru a se evita glicoliza care se poate produce în plămîni, consumul de acid lactic, cînd este prezent în concentrații normale sau puțin mai ridicate, poate fi mai mare decît consumul de glucoză (200 mg acid lactic față de 70 mg glucoză pentru 100 g inimă/oră). 3) La diabetici, inima poate utiliza lactați, deși capacitatea sa de a consuma glucoză este accentuat diminuată. Tot astfel, inima bine oxigenată poate oxida acidul lactic după o intoxicație cu acid iodoacetic.

Această concepție despre acidul lactic, ca un „combustibil" important al inimii, înlocuiește un punct de vedere mai vechi, după care acidul lactic ar fi nociv pentru inimă, iar miocardul ar avea o capacitate de rezistență mai redusă față de efectele sale toxice decît mușchiul scheletal. Nu pare însă că mușchiul cardiac ar poseda o cale deosebită sau chiar o cale favorabilă pentru oxidarea glucidelor. Dovada obținută prin cateterizarea sinusului coronarian [3] arată că un exces de piruvat, lactat sau glucoză duce la un consum crescut al substanței respective. Acidul lactic injectat intravenos la cîine poate să nu aibă nici o influență în afara efectului asupra pH sanguin.

Glicogenul și glucoza. În anoxemie, în special cînd saturația de oxigen scade sub 25%, consumul de acid lactic descrește și el este mai degrabă produs decît absorbit de inimă. Producția de acid lactic este asociată cu dispariția glicogenului miocardic și încetează după epuizarea depozitelor de glicogen. Se presupune că acest proces ar reprezenta principala sursă de energie disponibilă pentru inima anaerobă. Indiferent care ar fi realitatea, aprovizionările cu energie anaerobă ale inimii sînt extrem de limitate și inima este capabilă să acumuleze numai o datorie de oxigen de mici proporții și cu o semnificație redusă. În schimb, inima este adaptată la funcționarea pe o bază aerobă și, prin dispoziția sa anatomică și prin proprietățile sale fiziologice, este menită să primească și să utilizeze un aport mare și continuu de oxigen.

Inima poate și utilizează glucoza direct, proporțional cu concentrația acesteia în sînge peste un prag de 54 mg% și invers proporțional cu cantitatea de acid lactic disponibil. Cînd consumul de glucoză este crescut prin adăugarea de glucoză la sînge, consumul de acid lactic descrește, așa cum se întîmplă și în cazul creșterii consumului de glucoză prin administrare de insulină în diabet. Deci glucoza și acidul lactic sînt întrucîtva interschimbabile în acoperirea solicitărilor de glucide, însă nu complet. Acidul lactic pare să fie de mai mare utilitate în cazul inimii hipodinamice și

este complet utilizabil în cazul inimii intoxicate cu acid iodoacetic. La rîndul său, glucoza este indispensabilă în sinteza glicogenului. Cînd preparatul inimă-plămîn artificial este forţat să efectueze un lucru mecanic intens şi i se administrează 0,3 mg adrenalină/oră, inima funcţionează bine timp de aproximativ două ore, pentru ca apoi brusc să se instaleze insuficienţa, cînd glicogenul este complet consumat. Dacă se încetează administrarea de adrenalină şi dacă solicitarea este redusă imediat înainte de instalarea insuficienţei, inima poate supravieţui un timp oarecare într-o stare hipodinamică. Acidul lactic poate ameliora starea inimii hipodinamice, dar nu reconstituie cantitatea de glicogen; această reconstituire poate fi însă realizată prin glucoză. S-a sugerat pe baza acestei experienţe şi a altora similare că glicogenul serveşte în special ca o substanţă „de urgenţă", disponibilă cînd aprovizionarea cu alte glucide este redusă sau cînd acestea nu pot fi utilizate.

Muşchiul cardiac conţine o largă varietate de enzime metabolice, importante în metabolismul glucidelor şi grăsimilor, dar conţine mai puţine enzime proteolitice decît celelalte ţesuturi. De aceea multe cercetări de bază în biochimie sînt efectuate pe extracte de muşchi cardiac.

Metabolismul grăsimilor. Capacitatea inimii de a utiliza grăsimile este dovedită de: 1) posibilitatea sa de a supravieţui un timp destul de îndelungat fără glucoză, acid lactic sau glicogen; 2) coeficientul respirator redus observat uneori, în special în diabet; 3) observarea directă a utilizării acidului β-hidroxibutiric. În inanţie, coeficientul respirator al miocardului scade la 0,70, un indiciu că grăsimea este probabil metabolitul principal. [3]

BIBLIOGRAFIE

1. ANREP G. V. şi SEGALL H. N. — *Heart*, 1926, *13*: 239.
2. BLUMGART H. L., SCHLESINGER M. J. şi DAVIS E. — *Amer. Heart J.*, 1940, *13*: 1.
3. GOODALE W. T. şi HACKEL D. B. — *Circulation Res.*, 1953, *1*: 509.
4. GREEN H. D. şi WEGRIA R. — *Amer. J. Physiol.*, 1942, *135*: 271.
5. GREEN H. D., WEGRIA R. şi BOYER N. H. — *J. Pharmacol.*, 1942, *76*: 378.
6. GREGG D. E. şi GREEN H. D. — *Amer. J. Physiol.*, 1940, *130*: 114.
7. GREGG D. E. şi SHIPLEY R. E. — *Amer. J. Physiol.*, 1942, *141*: 382.
8. GREGG D. E., SHIPLEY R. E. şi BIDDER T. G. — *Amer. J. Physiol.*, 1943, *139*: 732.
9. HILTON R. şi EICHHOLTZ F. — *J. Physiol.*, 1924—25, *59*: 413.
10. RINGER S. — *J. Physiol.*, 1883—84, *4*: 29.
11. SCHLESINGER M. J. — *Arch. Path.*, 1940, *30*: 403.

Capitolul al 29-lea

Hemodinamica şi fizica circulaţiei

Allan C. Burton

Fluidele

Hidrostatica

Aplicareá principiului sifonului

Hidrodinamica; vîscozitatea

Curgerea unui lichid vîscos printr-un tub; legea lui Poiseuille
Vîscozitatea sîngelui
Dependenţa de valoarea hematocritului
Dependenţa de temperatură; vîscozitatea relativă
Vîscozitatea sîngelui în tuburi foarte subţiri; efectul Fahraeus-Lindqvist
Dependenţa vîscozităţii sîngelui de viteza de curgere; vîscozitatea anormală
Acumularea axială a eritrocitelor
Rezumat

Curgerea laminară şi turbulenţa

Zgomotele circulaţiei

Energia cinetică a fluxului; presiune laterală şi terminală

Rezumat

Relaţiile dintre presiune şi debit în paturile vasculare; distensibilitatea vaselor sanguine

Cauze determinante ale formei curbelor reale debit-presiune în paturile vasculare
Echilibrul peretelui vasului sanguin
Cele două „presiuni hemodinamice"

Utilizarea rezistenţei la curgere

Legea lui Laplace şi inima

Lucrul mecanic extern şi eficienţa inimii

De ce hemodinamică? Inima este o pompă, iar sîngele este un fluid împins de presiunea arterială prin vasele sanguine. De aceea înţelegerea procesului circulaţiei trebuie să se bazeze pe cunoaşterea legilor fizice privind comportarea fluidelor în repaus şi în mişcare. Poiseuille, un medic francez (1799—1869) a vrut să cunoască legătura dintre „forţa inimii" şi „volumul circulaţiei" şi astfel a cercetat curgerea constantă a apei prin

tuburi rigide. Prin lucrările sale de pionierat, exacte pînă la a treia sau a patra cifră, el a pus bazele reologiei, ştiinţa care studiază curgerea fluidelor vîscoase. Deşi este menţionat la loc de cinste în toate manualele de fizică, Poiseuille a fost în aceeaşi măsură fiziolog şi fizician.

Aplicarea acestor legi fizice la circulaţia sanguină creează multe complicaţii. Sîngele, spre deosebire de apă, este un fluid eterogen complex, cu unele proprietăţi anormale de vîscozitate. Vasele sanguine nu sînt tuburi rigide, ci sînt extrem de distensibile, astfel că dimensiunile lor depind atît de presiunea intravasculară, cît şi de contracţia muşchilor netezi din pereţii vasculari. De asemenea, în majoritatea porţiunilor patului vascular, curentul nu este constant, ci pulsatil. Aceste situaţii complexe nu trebuie să ne abată — în studiul fenomenelor hemodinamice — de la fundamentarea întregii structuri a gîndirii noastre pe elementele fizicii, chiar dacă nu putem încă să ne atingem ţelul de a înţelege în mod complet dinamica circulaţiei.

Fluidele. Un fluid este o substanţă care nu poate rezista *în mod permanent* nici celei mai slabe *forţe de forfecare*, adică unei forţe care tinde să-i modifice forma şi să producă alunecarea unui strat component pe un alt strat component vecin (asemenea lamelor unei foarfeci). Gazele şi lichidele sînt fluide; totuşi, gazele se deosebesc de lichide sub raportul rezistenţei la schimbările de volum, deşi nu şi sub acela al rezistenţei la schimbările de formă. În plus, gazele sînt compresibile, pe cînd lichidele sînt aproape complet incompresibile.

Spre deosebire de fluide, corpurile solide pot rezista modificărilor (adică deformărilor) de formă şi volum, datorită *elasticităţii* lor, care este măsurată prin mărimea forţei de rezistenţă pe care acestea o dezvoltă faţă de o forţă de deformare etalon. Deoarece pereţii vaselor sanguine au multe din proprietăţile solidelor, precum şi unele proprietăţi ale lichidelor, în hemodinamică trebuie să ne ocupăm atît de elasticitate, cît şi de *vîscozitate*, care poate fi considerată ca un fel de elasticitate fugitivă sau tranzitorie.

Hidrostatica. Filozoful şi matematicianul francez Pascal (1623—1662) a stabilit legile lichidelor în repaus, adică hidrostatica. El a recunoscut importanţa *presiunii hidrostatice*, definită ca forţa pe unitatea de suprafaţă (dyne/cm^2) exercitată de către un lichid. Cele trei legi ale lui Pascal sînt:

1. *Într-un punct dat, presiunea hidrostatică este egală în toate direcţiile.* Planul în care este evaluată forţa poate fi orientat în orice direcţie, iar lichidul „împinge" lateral, în sus sau în jos, orice obstacol dintr-un punct dat, cu aceeaşi presiune. Această lege trebuie să fi fost greu de înţeles în vremea lui Pascal. În prezent, datorită faptului că în conformitate cu teoria cinetică-moleculară, gazele şi lichidele sînt concepute ca fiind formate din molecule care se mişcă rapid în toate direcţiile, la întîmplare, prima lege este uşor de înţeles. Presiunea provine din bombardarea de către moleculele aflate în stare de agitaţie termică a oricărui obstacol plan care se găseşte în lichid.

2. *În punctele situate în acelaşi plan orizontal, presiunile hidrostatice sînt egale.* Suprafaţa liberă a lichidului este un caz special; acolo presiunile sînt pretutindenea atmosferice. Această proprietate decurge din definiţia fluidului; dacă presiunile nu ar fi egale, ar exista forţe de forfecare care ar produce mişcarea lichidului pînă la egalizarea presiunii hidrostatice din punctele menţionate.

3. *Presiunea hidrostatică crește odată cu adîncimea.* Într-un lichid în stare de repaus, asupra căruia se exercită forța gravitației, presiunea crește în mod uniform odată cu adîncimea. Această creștere este egală cu ρgh dyne/cm², în care ρ este densitatea lichidului (g/ml), g este accelerația gravitației (980 cm/sec.²), iar h adîncimea (cm). Pe această lege se bazează utilizarea tipului de manometru cu tub în formă de U cu rezervor (capitolul al 30-lea), în care presiunea este măsurată ca diferența dintre nivelurile a două coloane de apă, de ser fiziologic sau de mercur, pe care le suportă. De fapt, acest tip de manometru oferă singurul mijloc de măsurare a presiunilor absolute, iar toate celelalte manometre, ca de exemplu electromanometrul, trebuie să fie marcate în comparație cu un manometru cu coloană de lichid. Presiunea absolută, în dyne/cm², este obținută cu ajutorul formulei de mai sus. De exemplu, dacă se utilizează o coloană de mercur cu densitatea de 13,6, presiunea care corespunde unui mm Hg este:

$$\rho gh = 13{,}6 \times 980 \times 0{,}1 = 1330 \text{ dyne/cm}^2$$

În manometre ar putea fi folosită în mod alternativ o coloană de apă sau de ser fiziologic (densitatea 1,04). Presiunea care corespunde unui cm de ser fiziologic este:

$$\rho gh = 1{,}04 \times 980 \times 1 = 1\,019 \text{ dyne/cm}^2$$

Pentru ca o valoare exprimată în milimetri de mercur să fie transformată în centimetri de ser fiziologic, ea trebuie să fie înmulțită cu fracția 13,6/1,04, astfel că presiunea unui milimetru de Hg = 13,1 mm = presiunea a 1,31 cm de ser fiziologic.

Densitatea sîngelui este de aproximativ 1,055, iar presiunea unui mm Hg corespunde presiunii a 1,29 cm de sînge. La nivelul inimii, presiunea arterială este pulsatilă, cu o valoare medie de aproximativ 100 mm Hg. Această presiune va suporta o coloană de sînge înaltă de $100 \times 13{,}6/1{,}05$ mm = 129 cm, așa cum a constatat pastorul Stephen Hales în celebra sa experiență în cadrul căreia a cateterizat artera carotidă a unui cal cu un tub vertical lung (această experiență a fost descrisă în cartea sa „Haemostaticks" * apărută în anul 1733).

Este foarte important faptul că factorul hidrostatic ρgh este aplicabil la sistemul vascular, așa cum trebuie. După cum se va vedea mai tîrziu, rezistența la curgere în arterele (și venele) mari este foarte mică; în consecință, curgerea sîngelui determină doar foarte mici căderi de presiune în aceste vase. Cînd corpul este în poziție orizontală, presiunile arteriale medii din creier și din picioare sînt aproximativ egale (fig. 382 *A*). În ortostatism, factorul hidrostatic reduce presiunea arterială din creier și o mărește pe cea din picioare (fig. 382 *B*).

Factorul ρgh este considerabil. Să presupunem că o arteră din cap se află la 50 cm deasupra nivelului inimii; în ortostatism, presiunea medie din această arteră nu este de 100 mm Hg, ci de 100—500/13, adică de aproximativ 62 mm Hg. În mod similar, presiunea arterială din picioare

---

* Această carte nu s-a bucurat de popularitatea unei alte publicații a lui Hales, apărută în anul următor sub titlul „Mustrare prietenească adresată băutorilor de brandy etc." și care a fost ulterior reeditată de încă 5 ori.

(130 cm sub nivelul inimii) poate fi de 100 + 1300/13, adică de 200 mm Hg. Este evident că sînt necesare reflexe cardiovasculare foarte active pentru a face față modificărilor de presiune din aceste vase distensibile.

Acest principiu are o interesantă aplicație directă în fiziologia aviației, în legătură cu efectele accelerațiilor asupra piloților care execută acrobații aeriene de mare viteză (fig. 382 *C*). La începutul unui luping, accelerația centripetă se poate ridica — în valoarea absolută — la un multiplu de *g*. În acel moment, sîngele are în mod efectiv o densitate corespunzător mai mare decît normală; cu alte cuvinte, înlocuind coeficientul ρgh prin accelerația centrifugă*, care în

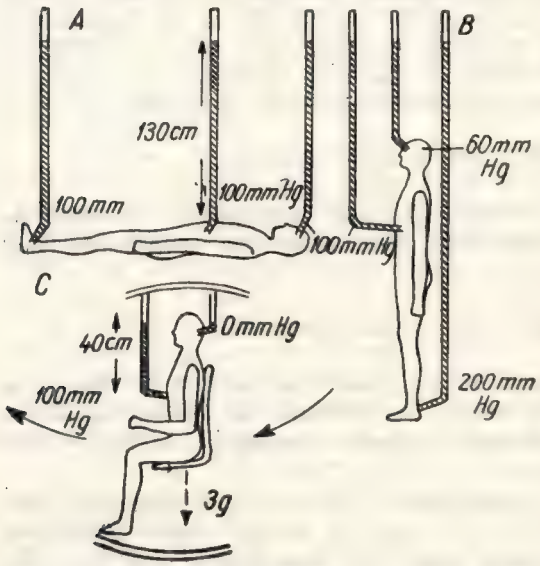


Fig. 382. — Modul în care factorul hidrostatic ρgh acționează asupra presiunii sanguine arteriale a omului. A — supinație; *B* — ortostatism; *C* — accelerație egală cu 3 *g* îndreptată către picioare. Canulele inserate în aortă și arterele din creier și picioare ar suporta coloanele de mercur la înălțimile arătate.

acest caz este îndreptată spre picioare. Să presupunem că această accelerație este de trei ori mai mare decît accelerația gravitației (notăm de obicei prin 3 *g*). La nivelul arterelor din cap, factorul ρgh are acum valoarea $3 \times 500/13$, adică 114 mm Hg. Scăzînd această valoare din presiunea medie de 100 mm Hg de la nivelul inimii, rezultă în mod cert că în interiorul arterelor cerebrale există o presiune efectiv mai mică decît cea atmosferică; aceasta înseamnă că nu există presiunea necesară pentru a ține deschise arterele, astfel ca ele să poată asigura circulația sîngelui spre creier. Pe baza celor arătate mai sus s-ar putea prevedea că limita toleranței umane la accelerație (*g* pozitiv), fără apariția fenomenelor de încețoșare a vederii și pierdere momentană a cunoștinței datorită anoxiei cerebrale, trebuie să fie foarte apropiată de 3 *g*. De fapt, toleranța tinerilor piloți apți pentru astfel de zboruri nu este mult mai mare, deși reflexele cardiovasculare pot determina o creștere a presiunii sanguine în timpul acestei manevre, pentru a produce o toleranță puțin mai mare.

Dacă forța acceleratoare este opusă forței gravitaționale (acest lucru se întîmplă la începutul unui picaj cu motorul în mers) și de mărime egală, poate apărea starea de „imponderabilitate", care prezintă un mare interes în medicina cosmică, deoarece acest fenomen apare în „mișcarea liberă" a unui satelit artificial. În starea de imponderabilitate, coeficientul *g* al factorului hidrostatic are

* În textul original, apare în mod inexact *centripetă*. În cazul mișcării centrale descrise, asupra pilotului se exercită o forță centrifugă de inerție; de altfel, din examinarea fig. 382 *C* rezultă că accelerația orientată către picioarele pilotului este *centrifugă* și nu centripetă (N. Editurii medicale).

în mod efectiv valoarea zero, iar presiunile din sistemul circulator vor fi independente de postură şi probabil aceleaşi ca în cazul că omul este aşezat în plan orizontal. Nu trebuie să ne aşteptăm la efecte grave ale imponderabilităţii asupra circulaţiei. Cînd forţa gravitaţiei este depăşită în valoare absolută de această forţă acceleratoare opusă, presiunea sanguină din creier depăşeşte pe cea normală. Congestionarea retinei produce o tulburare vizuală cunoscută sub numele de „red-out".

Acelaşi factor hidrostatic are aplicabilitate la sistemul venos, deşi este modificat prin acţiunea valvulelor din venele aferente periferice. Dacă o venă a piciorului este cateterizată şi conectată cu un tub vertical lung în care se află ser fiziologic, nivelul acestuia va creşte aproximativ pînă la nivelul inimii în caz că subiectul stă în picioare nemişcat. Totuşi, îndată ce muşchii piciorului se contractă în mod ritmic, sîngele din vene este împins în sus — în urma masajului efectuat — prin valve şi nu se poate reîntoarce („pompa muşchiulară"). Presiunea venoasă din picior scade atunci în mod pronunţat. Cînd corpul este imobil în ortostatism sau poziţie şezîndă, presiunea venoasă ridicată din vasele aferente va contribui la creşterea presiunii capilare şi va duce la o deplasare de lichid din curentul sanguin spre ţesuturi (edem dependent). Cine oare nu a observat că picioarele sale erau atît de umflate încît nu-şi putea pune pantofii după ce a dormit nemişcat pe un scaun, într-un tren sau avion? De asemenea, sînt necesare reflexe vasomotorii foarte active pentru a contracara efectele factorului hidrostatic asupra presiunilor venoase şi capilare, atunci cînd se adoptă poziţia ortostatică.

Cînd presiunile arteriale sînt măsurate în braţ, picior sau în oricare altă parte, la un pacient care nu se află într-un plan orizontal, *este necesar ca valorile obţinute să fie corectate în raport cu nivelul inimii* în vederea comparării cu standardele care au la bază valori corecte la nivelul cardiac. Această corecţie se efectuează prin scăderea factorului ρgh în caz că locul măsurării se află sub nivelul inimii sau prin adunarea acestui factor atunci cînd măsurarea se face într-un loc situat deasupra nivelului inimii. Se obţine o valoare aproximativă în milimetri de mercur prin împărţirea diferenţei dintre niveluri, măsurată în centimetri, cu 13 (adică 13,6/1,055). Măsurarea indirectă clinică a presiunii sanguine se efectuează de obicei la antebraţul subiectului, care se află în poziţie şezîndă. În aceste condiţii, nivelul sanguin este suficient de apropiat de acela al inimii pentru a nu mai fi nevoie de corecţie.

Aplicarea principiului sifonului. Arhimede (287—212 î.e.n.) a descoperit principiul *sifonului*. În conformitate cu acest principiu, curgerea unui lichid de la punctul A pînă la punctul B nu depinde de loc de nivelurile porţiunii de tub dintre ele, ci numai de diferenţa dintre presiunile sau nivelurile punctelor A şi B, cu condiţia să nu existe o întrerupere a coloanei de lichid.

Figura 383 prezintă o demonstraţie simplă a modului în care se aplică acest principiu la schimbările de postură. În *a*, apa din rezervor curge printr-un tub rigid de sticlă, în formă de U. Viteza de curgere, indicată prin picăturile care ies din tub, nu se schimbă de loc — nici măcar temporar — dacă planul tubului în formă de U este rotit astfel ca din orizontal să devină vertical deasupra sau dedesubtul rezervorului; aceasta se datoreşte faptului că înălţimea coloanei de apă (h din factorul ρgh) rămîne neschimbată. Dacă vasele sanguine ar fi rigide (nedistensibile), trecerea din clinostatism în ortostatism nu ar avea nici un efect asupra circulaţiei. Totuşi, vasele sanguine, în special venele, sînt

foarte distensibile; de aceea, cînd un om se află în ortostatism venele aferente tind să se dilate pasiv. Pentru a imita această situaţie, se inserează un segment de tub de cauciuc distensibil în tubul în formă de U (fig. 383 *b*). În acest caz, cînd planul tubului în formă de U devine vertical, în urma rotirii cu 90° a planului orizontal iniţial, are loc o oprire temporară a curentului, deoarece apa care intră în tubul de cauciuc umple un volum mai mare (creşterea volumului se datorează presiunii mărite) în loc să se scurgă mai departe. Totuşi, îndată ce se ajunge la o stare de echilibru şi tubul de cauciuc este plin, apa începe să curgă cu viteza iniţială.

Astfel, în mod temporar, dar *numai temporar,* sîngele care intră în venele aferente nu va continua să circule spre inimă, ci va rămîne acolo pentru a completa volumul venos mărit. Totuşi, de îndată ce venele sînt

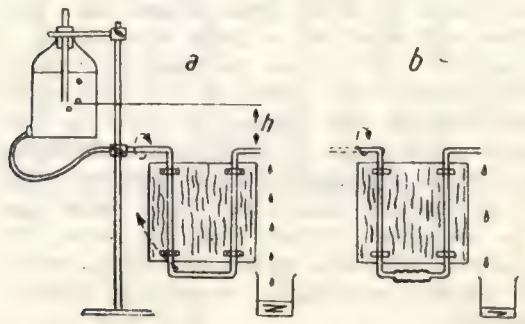


Fig. 383. — Aparat simplu pentru demonstrarea aplicabilităţii principiului sifonului. Aplicaţii: *a* — la un sistem de tuburi nedistensibile; *b* — la vase distensibile.

pline sub presiunea mărită (datorită factorului ρgh), întoarcerea venoasă se restabileşte. Desigur, efectul asupra circulaţiei este durabil, deoarece s-a produs o deplasare a volumului sanguin în vederea umplerii vaselor aferente. Deplasarea poate da naştere unui colaps circulator dacă „pompa musculară" nu înlătură această stare. Acest efect durabil nu depinde de faptul că circulaţia de întoarcere se face „la deal". Avînd în vedere apli-

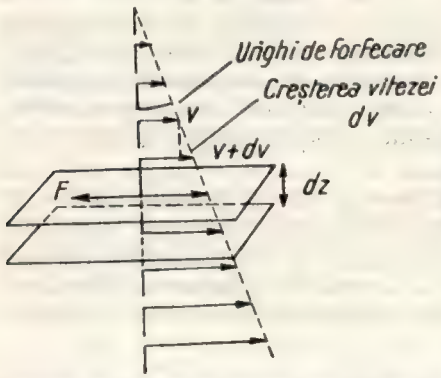


Fig. 384. — Diagrama gradientului de viteză în cazul curgerii unui lichid vîscos. F — forţa tangenţială dintre straturi. (După Edser, *General physics,* Londra, Macmillan, 1926).

cabilitatea principiului sifonului la mecanica circulaţiei sanguine, afirmaţia că întoarcerea venoasă este mai dificilă în ortostatism, din cauza sensului ei ascendent, constituie o enormitate, fiind în contradicţie cu fundamentele fizicii.

Hidrodinamica; vîscozitatea. În definiţia fluidelor dată la începutul acestui capitol, cuvintele „în mod permanent" au o importanţă de prim ordin, deoarece toate fluidele pot rezista în mod temporar unei forţe de

forfecare. Rezistența lor la forfecare depinde de variația relativă a deformării (adică forfecarea relativă) și nu de mărimea deformării produse. Astfel, deformația la forfecare poate fi încetinită de către fluide, dar nu poate fi împiedicată în mod permanent. Această proprietate a fluidelor, capacitatea de a încetini modificarea formei lor, se numește *vîscozitate.* Sîngele este un fluid cu o vîscozitate considerabilă. Cea mai bună descriere a ceea ce se înțelege prin „vîscozitate" rămîne cea dată de Newton, care a definit-o ca „lipsa de alunecare între straturi vecine de fluid".

Figura 384 încearcă să ilustreze faptul că într-un lichid vîscos, în mișcare, straturile sau lamelele vecine alunecă unele peste altele cu viteze diferite, date de către *gradientul de viteză,* care indică și forfecarea relativă. Deoarece există o „lipsă de alunecare" între straturile vecine, stratul care se deplasează mai încet tinde să întîrzie pe acela care se deplasează mai rapid și invers. Ca urmare, apare o *forță tangențială (F* din fig. 384) pe suprafața de contact a celor două straturi. Newton a făcut cea mai simplă presupunere posibilă și anume că forța tangențială pe unitatea de suprafață, adică efortul unitar de forfecare, este proporțional cu forfecarea relativă.

$$\text{Forța tangențială/aria} = \eta \times dv/dz; \qquad (1)$$

în care η este coeficientul de vîscozitate exprimat în poise, termenul dv/dz gradientul de viteză (care este egal cu forfecarea relativă), iar z direcția perpendiculară pe curent. Unitatea de vîscozitate a fost numită poise în onoarea lui Poiseuille. Vîscozitatea absolută η poate fi definită ca forța tangențială pe unitate de arie (dyne/cm^2), cînd gradientul de viteză este egal cu unitatea, adică 1 cm/sec./cm. Prin urmare, vîscozitatea are următoarele dimensiuni: masa împărțită cu produsul dintre lungime și timp ($M.L^{-1}.T^{-1}$).

Printr-o întîmplare fericită, vîscozitatea apei la o temperatură apropiată de cea a camerei, adică la 20,2°C, este de 0,01 poise (la 37°C ea este de 0,0069 poise). De aceea, este convenabil să se utilizeze ca unitate practică centipoise (0,01 poise) și să se rețină că la temperatura camerei, vîscozitatea apei este de aproximativ 1 centipoise. Vîscozitatea sîngelui depășește în mod considerabil pe cea a apei; ea este de trei sau patru ori mai mare pentru valoarea normală a hematocritului (50%), mai ales din cauza prezenței eritrocitelor. (Amănunte asupra vîscozității sîngelui vor fi date într-altă parte a acestui capitol.) Un lichid, pentru care este valabilă ecuația (1) a lui Newton, este numit „newtonian". În sensul definiției de mai sus, apa și majoritatea lichidelor simple sînt în mod riguros newtoniene. Spre deosebire de acestea, sîngele nu satisface decît cu aproximație condiția (1) a lui Newton; de aceea, vîscozitatea sîngelui este considerată ca fiind „anormală".

Curgerea unui lichid vîscos printr-un tub; legea lui Poiseuille. Cîteodată se afirmă în mod eronat că este necesară o forță pentru a se produce mișcarea sîngelui prin vasele sanguine, deoarece există „frecare între sînge și pereții vaselor". Această afirmație este total incorectă. Există o forță de coeziune între lichide și solidele pe care acesta le udă, parțial sau total. Această forță împiedică mișcarea stratului de fluid situat în imediata apropiere a peretelui. Astfel, un strat infinit de subțire de sînge, care este în contact cu peretele vasului sanguin, are o viteză

de curgere nulă. Stratul următor, puțin mai apropiat de axă, are o viteză mică; stratul următor, interior stratului al doilea, are o viteză mai mare și așa mai departe, pînă ce se ajunge la axă, unde viteza este maximă. În consecință, în timpul circulației, rezistența la curgere se datorează frecării interioare — vîscozității — a sîngelui și frecării de peretele vasului. Chiar și rugozitatea peretelui joacă un rol foarte mic, exceptînd la vitezele mari de curgere, care depășesc pe acelea întîlnite în circulația normală. (La aceste viteze foarte mari, curgerea este cu totul diferită de curgerea laminară — descrisă aici — și devine turbulentă).

Figura 385 arată modul în care viteza unui element de lichid dintr-un tub depinde de distanța pînă la axă. Forța motrice care determină, în acest caz, curgerea prin tub, de la secțiunea transversală A pînă la secțiunea transversală B este diferența de presiune (forța pe unitate de arie) dintre A și B. Presiunea din lichid acționează perpendicular pe orice secțiune transversală și trebuie să fie aceeași în toate punctele unei secțiuni transversale date; dacă nu ar fi așa ar exista o componentă a curentului,

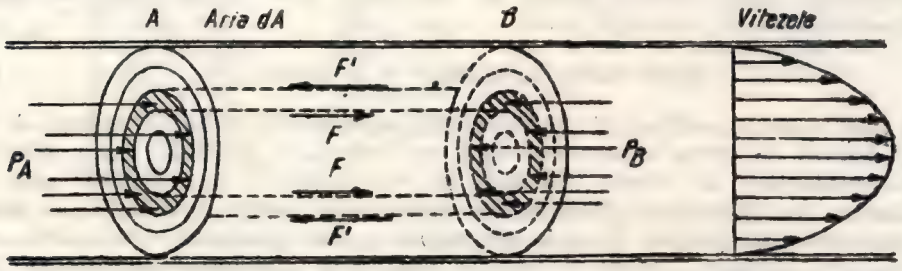


Fig. 385. — Diagrama curgerii în straturi cilindrice concentrice a unui lichid vîscos printr-un tub. Este arătată distribuția parabolică a vitezelor. Forța $(P_A - P_B)\ dA$ este echilibrată de diferența dintre forțele de forfecare F și F'. F' este mai mare decît F, deoarece gradientul de viteză este mai mare în apropierea peretelui tubului.

perpendiculară pe axa tubului. Prin definiție, această situație nu există în curgerea staționară. Într-o astfel de curgere, fiecare strat al lichidului, în cazul de față un cilindru coaxial, alunecă deasupra stratului vecin, fără vreo mișcare de la un strat la altul.

Să examinăm echilibrul unuia dintre straturile cilindrice inelare de lichid din figura 385. În A, cilindrul este împins de o forță $P_A \times d\,A$ (forța = presiunea $\times$ aria secțiunii transversale) iar în B de o forță $P_B \times dA$ care se exercită în direcția opusă. Forța netă este egală cu $(P_A - P_B) \times d\,A$.

Cînd curentul este constant, deci cînd nu există nici accelerație, nici încetinire, în conformitate cu primele două legi ale mișcării date de Newton, forța totală trebuie să fie nulă; așadar trebuie să existe o forță opusă care să echilibreze forța $(P_A - P_B)\ d\,A$. Această forță de echilibrare este constituită de către forțele tangențiale care se datorează vîscozității straturilor vecine; aceste forțe satisfac ecuația lui Newton redată mai sus (1). Forța de vîscozitate depinde de valoarea gradientului de viteză măsurat pe fiecare din cele două suprafețe de contact. Pe baza acestor raționamente, Hagen a utilizat metodele de calcul pentru a determina gradientul de viteză și, prin urmare, vitezele din tub ale diferitelor straturi ale unui

lichid cu vîscozitate normală care satisface ecuaţia (1) a lui Newton. Acest calcul este foarte uşor şi este dat în manualele elementare de fizică. Rezultatele sînt :

1. Curba vitezelor (fig. 385) este o parabolă ; axa tubului este locul vitezei maxime. Viteza V_r într-un punct situat la distanţa r faţă de axă este dată de :

$$V_r = V_m \left(1 - \frac{r^2}{R^2}\right) \qquad (2)$$

în care V_m este viteza maximă de-a lungul axei, iar R este raza tubului. Viteza la perete (r = R) este nulă. Valoarea lui V_m, exprimată în funcţie de coeficientul de vîscozitate şi gradientul de presiune (P) de-a lungul tubului (căderea de presiune/unitatea de lungime), este dată de :

$$V_m = \frac{P \cdot R^2}{4\eta},$$

în care R este raza tubului.

2. Gradientul de viteză, din contră, are valoarea cea mai ridicată lîngă perete şi este egal cu zero pe axă. Forţa de vîscozitate este mai mare deci în apropierea imediată a peretelui, unde gradientul de viteză are valoarea maximă. *Straturile de lichid din apropierea peretelui sînt mult mai importante pentru determinarea rezistenţei totale de vîscozitate decît straturile de lîngă axă.*

În continuare, Hagen a calculat debitul total prin integrarea contribuţiei la debit a fiecărui spaţiu inelar concentric (fig. 385). Rezultatul acestui calcul îl constituie celebra formulă Poiseuille-Hagen pentru debit (D).

$$D = (P_A - P_B) \times \left(\frac{\pi}{8}\right) \times \left(\frac{1}{\eta}\right) \times \left(\frac{R^4}{l}\right) \qquad (3)$$

Dacă P_A şi P_B sînt exprimate în unităţi c.g.s (dyne/cm^2) η în poise şi dimensiunile tubului — raza (R) şi lungimea (l) — în centimetri, debitul (D) va fi exprimat în cm^3/sec.

Formula lui Poiseuille a fost scrisă mai sus în patru termeni pentru ca să reiasă în mod clar cît de uşor poate fi înţeleasă şi reţinută. Cea mai mare parte a relaţiilor stabilite de această formulă sînt în concordanţă cu logica. Era de aşteptat ca debitul să fie proporţional cu forţa motrice, diferenţa dintre presiunile existente la extremităţile tubului ($P_A - P_B$). Urmează un termen numeric ($\pi/8$). π se află în formulă datorită implicării unui tub cilindric ; numărul 8 a apărut în cursul procesului de integrare efectuat de către Hagen. Termenul următor $1/\eta$) este termenul vîscozităţii. Era de aşteptat ca debitul şi vîscozitatea să fie în raport invers, deoarece cu cît lichidul este mai vîscos, cu atît este mai greu să fie împins prin tub. Ultimul termen este de natură geometrică (R^4/l) şi depinde de dimensiunile tubului. În acest caz, era de aşteptat ca lungimea să fie numitorul. Singura caracteristică care contrazice aşteptările este că raza tubului apare la puterea a patra ; ar fi fost de aşteptat ca factorul implicat să fie suprafaţa secţiunii transversale şi ca raza să fie ridicată la pătrat (R^2).

Dependenţa de puterea a patra a razei are o foarte mare consecinţă fiziologică. Distribuţia sîngelui în diferitele părţi ale corpului este reglată

în special cu ajutorul unor benzi speciale de mușchi netezi din pereții arteriolelor. Prin contracția acestui mușchi neted, sub influența nervilor sau a hormonilor circulanți, se produce o constricție a vasului sanguin, adică raza lumenului său se micșorează. Cînd celelalte elemente (forța motrice datorită presiunii și vîscozitatea) rămîn constante, micșorarea razei la jumătate din lungimea ei va determina descreșterea debitului la o șaisprezecime din valoarea sa inițială. O descreștere de numai 16% a razei va reduce la jumătate debitul. În modul acesta, există o reglare foarte sensibilă și eficace a debitului, exercitată de arteriole.

Vîscozitatea sîngelui. Dependența de valoarea hematocritului. Vîscozitatea sîngelui — măsurată cu vîscozimetrul obișnuit * — crește foarte mult pe măsură ce crește procentul de eritrocite din volumul sîngelui total (valoarea hematocritului) (fig. 386, curba de sus) [25]. Curba are o creștere din ce în ce mai pronunțată, ca o curbă exponențială; într-adevăr, cînd valoarea hematocritului depășește 70%, numai cu greu sîngele mai poate fi considerat ca un fluid. Celulele discoidale sînt atunci strîns aglomerate, iar curgerea sîngelui trebuie să implice deformarea lor. Creșterea accelerată a vîscozității, concomitentă cu mărirea valorii hematocritului, este probabil un factor foarte important în policitemie (exces de eritrocite în sînge), determinînd mărirea muncii pe care inima trebuie s-o efectueze pentru a menține circulația. Invers, în timpul anemiei cronice, cînd valoarea hematocritului este anormal de scăzută, vîscozitatea redusă poate produce tulburări ale circulației și activității cardiace. Astfel, în anemie, dacă presiunea arterială este menținută la valori normale (importante reflexe cardiovasculare tind să asigure aceasta), fluxul sanguin total prin țesuturile periferice va fi anormal de mare și, în consecință, debitul/minut va fi mărit.

Dependența de temperatură; vîscozitatea relativă. Scăderea temperaturii determină o creștere considerabilă a vîscozității sîngelui, așa cum de altfel se întîmplă cu toate fluidele apoase. Vîscozitatea este aproximativ de două ori și jumătate mai mare la temperatura de 0°C decît la 37°C. Modificarea vîscozității în funcție de temperatură este aproape aceeași la sînge și la apă [2]. De aceea, *vîscozitatea relativă* a sîngelui, care este definită ca raportul dintre vîscozitatea sîngelui la o temperatură oarecare și vîscozitatea apei la aceeași temperatură, este, în mod practic, constantă. Creșterea vîscozității sîngelui din extremitățile corpului expuse la frig trebuie să fie un factor important în reducerea circulației în aceste regiuni, ca în cazul degerăturilor sau a „imersiunii piciorului".

Vîscozitatea sîngelui în tuburi foarte subțiri; efectul Fahraeus-Lindqvist. Vîscozitatea se măsoară, de obicei, prin utilizarea unui tub îngust de sticlă ca vîscozimetru, iar vîscozitatea absolută se calculează prin aplicarea formulei lui Poiseuille; vîscozitatea relativă poate fi determinată prin compararea vitezelor de curgere a apei și a lichidului studiat, sub același gradient de presiune. Această comparație a fost întrebuințată de Whittaker și Winton [25] pentru a obține curbele din partea superioară a fig. 386. Dar cînd ei au comparat vitezele cu care apa și sîngele curgeau prin vasele unui picior posterior izolat de cîine (curba de jos, fig. 386), vîscozitatea relativă obținută a fost aproximativ de două ori mai mică pentru fiecare

* În mod obișnuit, un instrument care măsoară volumul de lichid care curge în unitatea de timp — sub o presiune motrice dată — printr-un tub cu dimensiuni cunoscute.

valoare a hematocritului. Diferența dintre curbe se datorează diametrelor tuburilor utilizate ca vîscozimetru. Tubul de sticlă utilizat de Wittaker și Winton avea un diametru de aproximativ 1 mm, dar diametrul arteriolelor,

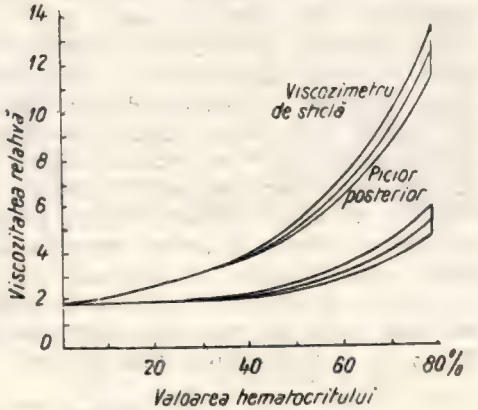


Fig. 386. — Vîscozitatea relativă a sîngelui în funcție de valoarea hematocritului. Curba superioară: valorile obținute cu ajutorul unui vîscozimetru de sticlă format dintr-un tub capilar cu raza de 1 mm. *Curba de jos:* valorile obținute prin utilizarea ca vîscozimetru a vaselor sanguine ale piciorului posterior de cîine. (Din Whittaker și Winton, *J. Physiol.*, 1933, 78 : 339).

care opun o rezistență mai mare, nu depășește 0,1 mm. Fahraeus și Lindqvist [9] au constatat că în cazul apei, prin modificarea diametrului tubului nu se schimbau valorile obținute pentru vîscozitate, în timp ce pentru sînge această valoare *scădea* în mod net, dacă diametrul tubului era mai mic decît 1 mm (fig. 387). Pe baza curbei obținute de aceștia, rezultă

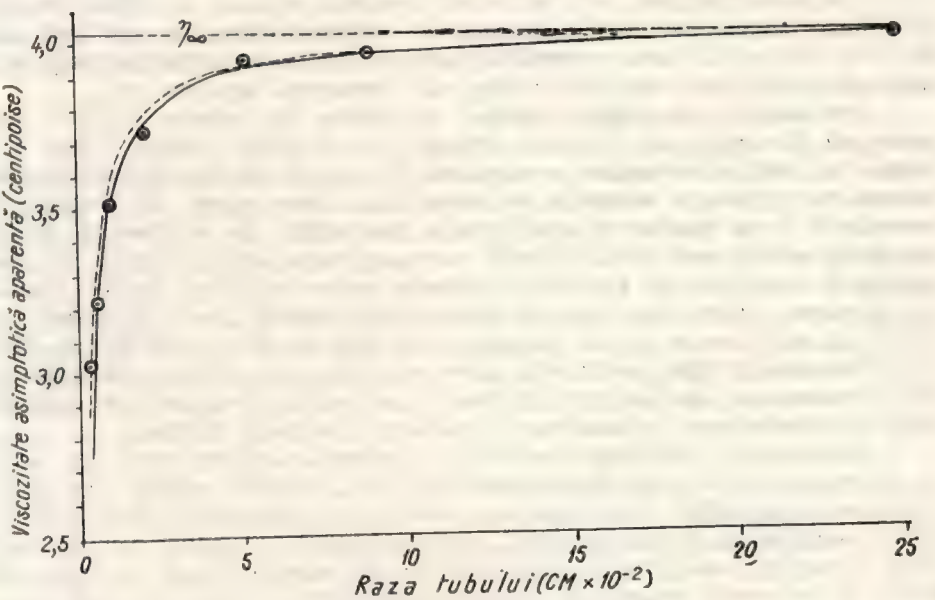


Fig. 387. — Efectul Fahraeus-Lindqvist al dimensiunii tubului asupra vîscozității. Valorile sînt calculate pe baza teoriei sigma pentru eritrocite cu diametru de 6,0 μ *(linia punctată)* și 6,6 μ *(linia continuă).* (Datele din Kumin; calculele din Haynes, *The rheology of blood*, teză de doctorat, University of Western Ontario, 1957).

că vasele sanguine ale piciorului de cîine (din experienţele lui Wittaker şi Winton) au avut un diametru echivalent de 55 μ, care ar corespunde diametrului arteriolelor.

Au existat multe confuzii privind originea fenomenului Fahraeus-Lindqvist. S-a crezut că acest efect s-ar datora acumulării axiale a eritrocitelor. Rezultă însă, în mod clar, că fenomenul ar putea fi interpretat ca fiind un *efect sigma* (Dix şi Scott-Blair [8] au explicat în acest mod fenomene similare în suspensiile coloidale). Să presupunem că vasul este atît de îngust încît există spaţiu suficient numai pentru cinci eritrocite în acelaşi rînd; deci nu putem integra pentru o serie de straturi infinit de subţiri, în scopul obţinerii formulei lui Poiseuille. În schimb, trebuie să adunăm cei cinci termeni (litera greacă sigma este utilizată în matematică ca simbol pentru a indica operaţia de adunare). Aceasta înseamnă că debitul total trebuie să depindă de suma cuburilor numerelor naturale ($1^3+2^3+3^3+4^3+5^3=225$) * în loc de integrala lui r^3 (egală cu $r^4/4=5^4/4=156$). Pe baza celor de mai sus, între vîscozitatea efectivă dintr-un tub cu raza R (η_R) şi vîscozitatea dintr-un tub cu o rază infinită (η_∞) există relaţia

$$\eta_R = \eta_\infty/(1+d/R)^2; \qquad (4)$$

în care d este diametrul eritrocitului şi R raza tubului. Fig. 387 *(curba punctată)* arată concordanţa dintre curba experimentală pentru sînge şi formula (4), dacă valoarea aleasă pentru d este 6 μ, care este diametrul eritrocitelor de bovine întrebuinţate. Efectul sigma este o explicaţie foarte satisfăcătoare a fenomenului Fahraeus-Lindqvist. O consecinţă fiziologică a efectului Fahraeus-Lindqvist este că lucrul mecanic efectuat de inimă pentru a împinge sîngele prin vasele înguste din sistemul circulator este mai mic decît cel necesar în cazul curgerii în straturi de grosime infinitesimală. Acumularea axială (vezi mai jos) poate, de asemenea, juca un rol.

Dependenţa vîscozităţii sîngelui de viteza de curgere; vîscozitatea anormală. Cu greu s-ar fi putut concepe ca un lichid complet, cum este sîngele, să aibă o vîscozitate newtoniană. Proteinele plasmatice nu sînt sferice şi vor căpăta o orientare pe măsură ce creşte viteza de curgere; în consecinţă se va produce o modificare a vîscozităţii. S-a afirmat că sîngele are proprietăţile unui lichid plastic, care nu curge decît începînd din momentul în care forţa de forfecare depăşeşte valoarea critică. Totuşi, studiile lui Bingham [2], după care fluidele plastice sînt numite „corpi Bingham", au arătat că nici plasma şi nici sîngele nu trebuie să fie considerate ca plastice. Efectele orientării proteinelor plasmatice şi a eritrocitelor discoidale au fost demonstrate, dar această orientare are loc la viteze atît de scăzute, încît nu prezintă nici o importanţă fiziologică la viteze normale.

Plasma are o vîscozitate relativă (măsurată cu vîscozimetre de sticlă) de aproximativ 1,8, datorită conţinutului ei de proteine; această vîscozitate este newtoniană, fără nici o abatere. Adăugarea eritrocitelor face ca vîscozitatea sîngelui să devină anormală, deşi s-a acordat, probabil, o importanţă mult exagerată consecinţelor hemodinamice ale acestei situaţii. Această anomalie se datorează aproape în întregime redistribuirii celulelor roşii în curentul sanguin, atunci cînd sîngele circulă, după cum se va arăta în cadrul discuţiei de mai jos.

---

* Suma cuburilor numerelor naturale de la 1 la n este egală cu $\frac{n^2(n+1)^2}{4}$

Acumularea axială a eritrocitelor. Se ştia de mult — chiar în timpul lui Poiseuille — că eritrocitele din sîngele circulant tind să se acumuleze de-a lungul axei vasului sanguin şi să părăsească zona din apropierea peretelui vasului în care există o relativă lipsă de celule („separarea plasmei"). Această situaţie poate fi observată în mod clar în filmele care reproduc circulaţia sanguină din vasele mici. Consecinţele fiziologice ale acumulării axiale pot fi foarte importante; de exemplu, ramificaţiile laterale mici ale unui vas sanguin pot transporta sînge conţinînd un volum proporţional de eritrocite (volum eritrocitar) cu mult mai mic decît cel din întreaga circulaţie. Este bine cunoscut faptul că valoarea hematocritului pentru probele de sînge prelevate din capilare (prin acopunctura tegumentului) este cu aproximativ 25% mai mică decît valoarea hematocritului pentru sîngele

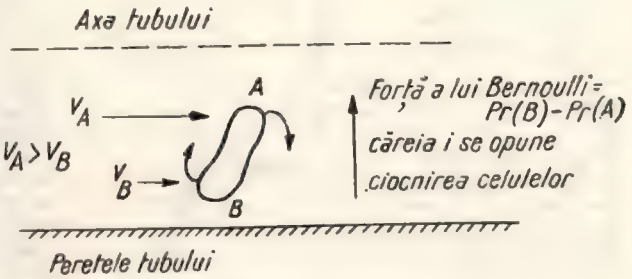


Fig. 388. — Diagrama forţei care produce acumularea axială a eritrocitelor într-un curent sanguin. Celulele se rotesc în mod continuu cu un gradient de viteză. Această rotaţie duce la o diferenţă de presiune laterală între *A* şi *B* (efectul Bernouilli). Acest efect este citeodată echilibrat de ciocnirile dintre celule, atunci cînd ele se acumulează lîngă axă.

total din corpul aceluiaşi bolnav [10]. Este posibil ca separarea plasmatică să joace un rol important în funcţia rinichiului [15].

În încercările de explicare a faptului stabilit al acumulării axiale au existat multe confuzii şi controverse. Într-un studiu critic, Bayliss [1] a afirmat că nu există forţe fizice cunoscute care să deplaseze celulele sanguine în direcţia axei. Studierea unui mare număr de lucrări din domeniul hidrodinamicii (care depinde de matematicile superioare), precum şi lucrările lui Starkey [21, 22, 23], au elucidat această problemă. Chiar dacă are forma sferică, o particulă dintr-un curent de fluid, în care există un gradient de viteză perpendicular pe axa tubului, se va roti într-un mod complicat (efectul Magnus). Ca o consecinţă a acestui fapt, traiectul particulei va fi modificat de o *forţă Bernouilli* (asemănătoare forţei care se exercită asupra unei mingi de tenis care are o mişcare de rotaţie), producîndu-se o deviaţie a particulei (fig. 388). Mai mult încă, Starkey a demonstrat că un curent de particule coloidale, introdus lîngă peretele unui tub prin care curge un lichid în regim staţionar, este deviat spre axa tubului. Müller [13], utilizînd un model de dimensiuni mari, în care discuri de cauciuc introduse în curentul unei soluţii de glicerină imitau eritrocitele, a descoperit că discurile, care se roteau în mod continuu — conform previziunilor — se acumulau net de-a lungul axei, atunci cînd creştea viteza de curgere. O zonă relativ săracă în discuri se forma lîngă peretele tubului.

Este uşor de văzut în ce direcţie va fi influenţată vîscozitatea efectivă, de către acumularea axială. Valoarea hematocritului a straturilor situate în apropierea peretelui unui vas sanguin va fi redusă; această valoare va creşte în păturile centrale. Deoarece în apropiere de perete gradientul de vi-

teză are o valoare cu mult mai scăzută decît în regiunea axei, efectul reducerii vîscozității la periferie are o mare preponderență asupra efectului creșterii vîscozității în jurul axei. Ca o consecință a acestui fapt, vîscozitatea efectivă a sîngelui este mai redusă decît în cazul cînd nu ar fi avut loc acumularea axială.

Acumularea axială va modifica, de asemenea, curba vitezelor, determinînd aplatizarea curbei parabolice a unui fluid newtonian în dreptul axei. Totuși această modificare nu este mare (fig. 389). Rezolvarea problemei dificile a măsurării concentrației celulelor sanguine într-o secțiune transversală a tubului a devenit posibilă prin utilizarea unei metode recent descoperite [12] de deducere a gradientului de viteză perpendicular pe direcția

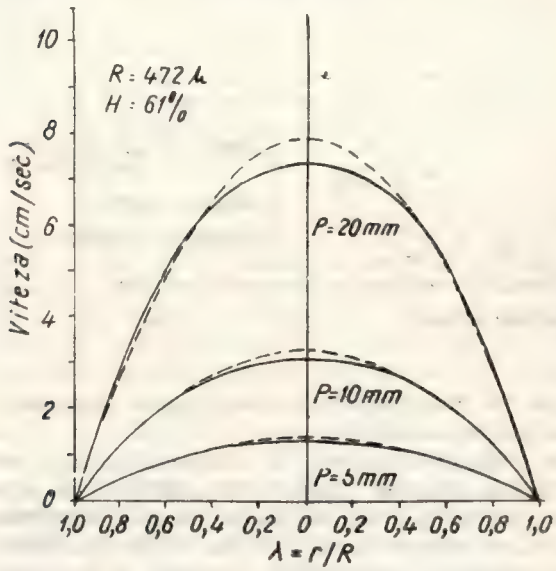


Fig. 389. — Curba vitezelor în cazul curgerii sîngelui (valoarea hematocritului, 61%) printr-un tub (cu raza 472 μ) la trei valori diferite ale gradientului de presiune (P). Linia întreruptă reprezintă parabola care ar fi valabilă în caz că nu ar exista acumularea axială. (Din Haynes, *The rheology of blood*, teză de doctorat, University of Western Ontario, 1957).

curentului din forma curbei presiune-debit a unui tub rigid. Această metodă se poate aplica chiar și atunci cînd fluidul nu este newtonian.

Totuși, au existat controverse în legătură cu faptul dacă vîscozitatea efectivă a sîngelui depinde de viteza lui de curgere. Cu cît viteza de curgere va fi mai mare, cu atît mai mare va fi forța care produce acumularea axială. Deci, în mod teoretic, vîscozitatea depinde de viteza de curgere (ar fi redusă pentru vitezele mari de curgere), iar în egalitatea lui Poiseuille pentru debit η n-ar fi o constantă, ci o funcție de debit. În aceste condiții — chiar în cazul curgerii prin tuburi rigide de sticlă — curbele presiune-debit nu ar fi linii drepte, ci ar devia către axa debitului (adică, la presiuni motrice ridicate ar exista un debit mai mare decît cel prevăzut). S-a crezut că acest factor de vîscozitate anormală ar putea explica neliniaritatea netă a curbelor presiune-debit pentru anumite paturi vasculare.

Studiul mai amănunțit al curbelor sanguine presiune-debit în tuburi de sticlă cu diametre diferite, precum și interpretarea acestor curbe făcută de Haynes [12], au arătat că *în domeniul fiziologic al curentului sanguin, sîngele se comportă ca și cum ar fi un fluid newtonian.* Se produce o acumulare axială, dar ea atinge o valoare de saturație la o viteză foarte mică

de curgere ; cu alte cuvinte, prin mărirea în continuare a vitezei de curgere. nu se realizează o creştere apreciabilă a acumulării axiale. Aceasta explică faptul că în tuburile de sticlă, curbele presiune-debit (fig. 390) sînt linii

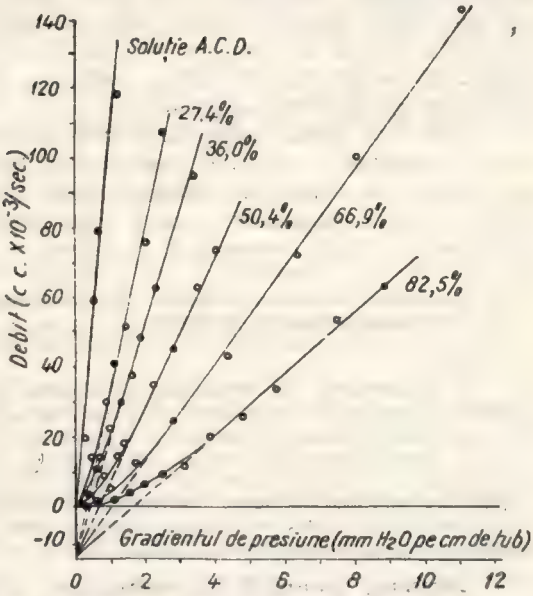


Fig. 390. — Curbe empirice debit-presiune în cazul curgerii printr-un tub de sticlă cu raza de 185 μ a unei suspensii de globule roşii. (Valori diferite ale hematocritului, într-o soluţie de acid citric + dextroză). Date luate din Haynes. Toate curbele devin îndată linii drepte, avînd proprietatea curioasă de a converge într-un punct nodal comun *(liniile punctate)*. Liniile verticale reprezintă deviaţiile standard de la valoarea medie.

drepte, cu excepţia unei porţiuni situate lîngă origine. Valoarea de saturaţie este atinsă atunci cînd cantitatea pR/2 (în care p este gradientul de presiune pe unitatea de lungime a tubului, iar R raza tubului) depăşeşte o va-

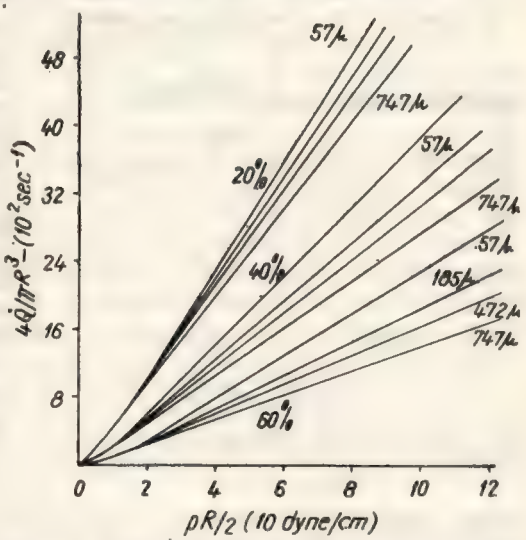


Fig. 391. — Reprezentare reologică reunind rezultatele obţinute cu tuburi de sticlă cu raze diferite (pe ordonată) şi la anumite viteze de curgere şi valori ale hematocritului. Abscisa: presiunea înmulţită cu raza tubului împărţită la 2. Separarea în fascicule pentru fiecare valoare a hematocritului este consecinţa efectului Fahraeus-Lindqvist. Curbele ar fi linii drepte pentru fluidele newtoniene. Se observă că atunci cînd pR/2 este mai mare decît 20 dyne/cm, sîngele, care nu este un lichid newtonian, acţionează ca şi cum ar fi newtonian.

loare critică de aproximativ 20 (fig. 391). (Cantitatea pR/2 este un important parametru reologic egal cu tensiunea tangenţială la perete). Deoarece vitezele fiziologice medii de curgere şi diametrele diferitelor vase sanguine

— aorta, arterele, arteriolele, capilarele şi venele — sînt cunoscute, pR/2 poate fi evaluată pentru fiecare din acestea. S-a constatat că valoarea cea mai scăzută este egală cu 60; ea a fost găsită în vene. Valoarea cea mai scăzută pentru arteriole — în care vîscozitatea anormală ar avea efectul cel mai mare, deoarece aceste vase sanguine opun cea mai mare parte din rezistenţa totală la curgere — este de aproximativ 200. Aceste valori depăşesc cu mult punctul critic (pR/2 = 20), sub care sîngele nu se mai comportă ca un lichid newtonian.

Astfel se poate trage concluzia că în timp ce acumularea axială are loc şi constituie o diferenţă importantă între sîngele care circulă şi cel care nu circulă, în fiziologia normală avem de-a face aproape întotdeauna cu sînge în care acumularea axială este completă. Putem astfel considera vîscozitatea ca fiind newtoniană în domeniul fiziologic de curgere.

Rezumat. Pentru a rezuma discuţia asupra vîscozităţii sîngelui, trebuie să luăm în consideraţie următoarele:

1. Marea dependenţă de volumul procentual de eritrocite (valoarea hematocritului).

2. Dependenţa de dimensiunile tubului, efectul Fahraeus-Lindqvist, care are o explicaţie simplă, ca un efect sigma. Aceasta prezintă importanţă pentru paturile vasculare, în care vasele care opun rezistenţă la curgere sînt foarte mici.

3. Dependenţa de viteza de curgere, complicată prin acumularea axială a celulelor, un factor care nu are un rol important în domeniul fiziologic al curgerii sanguine. În acest domeniu, vîscozitatea efectivă a sîngelui din vasele sanguine este o constantă, ca şi aceea a unui fluid newtonian, deşi această constantă este mai mică decît în cazul că nu ar exista acumularea axială.

Curgerea laminară şi turbulenţa. Cînd experienţele lui Poiseuille asupra lichidelor care curg prin tuburi rigide sînt extinse la viteze de curgere foarte mari, relaţia dintre presiunea motrice şi curgere se schimbă brusc (fig. 392). Prima parte a relaţiei este liniară, aşa cum se poate prevedea din legea lui Poiseuille; dar cînd se atinge o *viteză critică* de curgere, panta curbei se schimbă, iar după aceea viteza nu mai creşte. Un inginer englez, Osborne Reynolds [16] a arătat în anul 1883 că în acest punct de tranziţie curgerea se transformă din laminară — în care fiecare strat alunecă peste cel vecin şi nu există amestec sau schimb de lichid între straturi — în *turbulentă*. În timpul turbulenţei, tubul este plin cu vîrtejuri, a căror formare şi desprindere de curent este ritmică (fig. 392). În curgerea laminară, un colorant injectat printr-un ac subţire într-un strat al fluidului va rămîne în acel strat şi nu se va amesteca cu restul curentului *. În curgerea turbu-

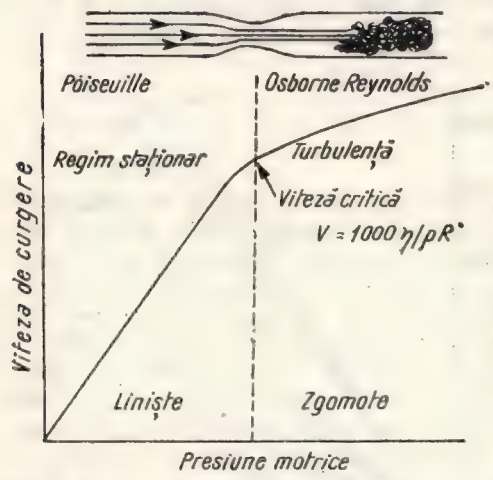


Fig. 392. — Transformarea tipului de curgere din uniform în turbulent, la viteza critică.

* Aceasta îngreunează foarte mult obţinerea unei probe *mixte* efectiv reprezentative de sînge venos în studiile debitului cardiac (capitolul al 32-lea).

lentă, colorantul apare imediat în tot interiorul tubului. Energia produsă în curgerea staționară de către presiunea motrice se risipește datorită vîscozității fluidului ; în curgerea turbulentă energia motrice este utilizată în mare măsură pentru a crea energia cinetică a vîrtejurilor și o nouă lege înlocuiește legea lui Poiseuille. Rezistența la curgere depinde în cazul turbulenței mai curînd de densitatea lichidului decît de vîscozitatea lui (deoarece energia cinetică = $1/2\ \rho V^2$).

Osborne Reynolds a arătat că viteza critică la care apare turbulența depinde de vîscozitatea și densitatea lichidului și de raza tubului cilindric conform relației :

$$V_C = \frac{K\eta}{\rho R}; \qquad (5)$$

în care V_C este viteza critică (în cm/sec.), η vîscozitatea (în poise), ρ densitatea (în g/ml), iar R raza tubului (în cm). K este o constantă numită *numărul lui Reynolds*. Acest număr se apropie de valoarea 1 000 pentru multe fluide, inclusiv sîngele [7].

În aortă, viteza curentului sanguin este maximă în timpul sistolei și anume în faza expulsivă maximă. Să vedem dacă în aortă este atinsă viteza critică. Cînd $\eta = 0{,}04$ poise (vîscozitatea sîngelui), $\rho = 1$ și $R = 1$ cm (raza aortei), viteza critică este egală, conform relației (5), cu $(1\,000 \times 0{,}04)/(1 \times 1) = 40$ cm/sec. Pentru un om în repaus, debitul cardiac (adică volumul de sînge care trece într-un minut prin aortă) este egal cu 5 litri/min. sau 83 ml/sec. Aria secțiunii transversale a aortei umane este de aproximativ 4 cm², astfel că viteza *medie* într-un ciclu cardiac este de aproximativ 20 cm/sec. (83/4), adică numai jumătate din valoarea critică pentru turbulență. În *perioada expulsivă* de la începutul sistolei, viteza sîngelui aortic depășește totuși viteza critică. În timpul exercițiilor fizice intense, debitul cardiac poate fi de patru sau de cinci ori mai mare decît în repaus, iar curentul aortic va fi turbulent o perioadă mai lungă din sistolă. În mod normal nu există turbulență în nici o altă porțiune a sistemului circulator, cu excepția unor zone din imediata apropiere a valvulelor cardiace, în care deschiderea și închiderea acestora produc în mod brusc viteze locale de curgere ridicate.

Zgomotele circulatorii. Este extrem de important — în legătură cu *zgomotele* din circulație — să se înțeleagă că turbulența depinde de o viteză critică de curgere. Curgerea laminară este în mod necesar tăcută. Ea este lipsită de vibrații sau pulsații ; straturile de lichid alunecă în liniște unul deasupra celuilalt. Spre deosebire de curgerea laminară, turbulența este oscilatorie, pulsatilă sau vibratorie ; vîrtejurile caracteristice pulsează și vibrează. În modul acesta, se produce zgomot. Aceasta este explicația *zgomotelor cardiace*. Acestea sînt asociate cu turbulența din sînge, care se produce atunci cînd valvulele se închid sau se deschid. Există controverse în legătură cu faptul dacă zgomotele auzite sînt generate în cea mai mare parte de către vîrtejurile din sînge sau de vibrația pereților vaselor sau a lamelor valvulelor. În orice caz, existența unui zgomot depinde de atingerea unei viteze critice de curgere.

În circulație se aud zgomote anormale atunci cînd într-o zonă oarecare există o viteză anormal de mare, care depășește viteza critică. În anevrismul arteriovenos, s-a format un „shunt" direct între o arteră și o venă, prin traumatism sau malformație congenitală. Sîngele care trece

prin acest shunt poate depăşi cu mult viteza critică, iar vibraţia — numită tril — poate fi simţită deasupra shuntului. O altă anomalie care poate duce la turbulenţă este îngustarea unui orificiu cardiac, ca în stenoza mitrală. În mod normal, curgerea sîngelui prin orificiul atrioventricular este laminară, dar poate fi turbulentă atunci cînd acest orificiu se îngustează. Murmurele sistolice care pot fi auzite la copii în timpul exerciţiilor fizice intense se datoresc creşterii excesive a debitului cardiac şi pot fi lipsite cu totul de importanţă. Ar fi bine ca studenţii în medicină să reţină învăţăturile cuprinse în următoarele versuri prozaice:

O curgere în straturi,
E mută, liniştită.
Dar cînd apar vîrtejuri,
De zgomot e-nsoţită.

Un murmur sau alt zgomot,
Ce stetoscopul prinde,
E-al turbulenţii clocot
Şi doar de flux depinde.

Zgomotele lui Korotkov, care se aud în timpul măsurării indirecte a presiunii sanguine (capitolul al 30-lea), constituie un exemplu de creare a turbulenţei ca metodă de măsurare. Se înfăşoară o manşetă în jurul braţului, iar capsula unui stetoscop este aplicată deasupra arterei brahiale lîngă cot, sub marginea manşetei. Este important să se înţeleagă că, dacă manşeta nu este umflată nu se poate auzi nimic, deoarece în arteră curgerea este laminară. Cînd manşeta este umflată astfel ca presiunea exercitată de ea să depăşească presiunea sistolică, artera se închide datorită compresiunii şi de asemenea nu se aude nimic. Cînd se determină scăderea presiunii din manşetă sub nivelul presiunii sistolice, artera se deschide scurt şi uşor în faza expulsivă maximă a sistolei. Jetul de sînge care trece prin această deschidere îngustată depăşeşte viteza critică; se produce turbulenţă şi acest fapt se traduce printr-o lovitură uşoară (criteriul sistolic). Cînd presiunea din manşetă scade sub nivelul presiunii diastolice, artera rămîne suficient de largă în tot timpul ciclului cardiac, astfel ca viteza critică pentru turbulenţă să nu mai fie atinsă. În acest moment, toate zgomotele încetează (punctul „dispariţiei zgomotului"). Dacă se înţelege că această dispariţie a sunetului corespunde scăderii vitezei sub valoarea critică, un fenomen care în mod logic nu are nici o legătură cu presiunea diastolică, nu se va comite eroarea de a considera acest fapt ca un criteriu pentru presiunea diastolică [18]. (La un subiect normal în repaus, punctul dispariţiei zgomotului poate corespunde în mod accidental cu adevăratul criteriu — asurzirea zgomotului — dar numai în mod accidental). Compresiunea unei artere, prin apăsarea cu degetul pe ţesuturile superficiale, produce deseori dincolo de punctul de aplicare a presiunii suficientă turbulenţă pentru ca zgomotele produse să poată fi auzite cu ajutorul stetoscopului.

Dimpotrivă, este foarte logic să susţinem existenţa unei legături între presiunea diastolică şi asurzirea zgomotului, adică schimbarea naturii sale, premergătoare dispariţiei. În caz că presiunea din manşetă depăşeşte presiunea diastolică, există la sfîrşitul diastolei din fiecare ciclu cardiac o perioadă în care artera este închisă datorită presiunii din manşetă. Zgo-

motul este astfel întrerupt în fiecare ciclu de o perioadă scurtă de liniște și devine „staccato". Îndată ce presiunea din manșetă scade sub nivelul presiunii diastolice, artera rămîne — probabil — deschisă în tot ciclul cardiac, iar întreruperea periodică a zgomotelor dispare. Zgomotele devin atunci continue în loc de staccato. Prin compararea presiunilor arteriale măsurate prin cateterism direct și manometre, cu acelea obținute prin metoda indirectă a manșetei [18] s-a verificat previziunea teoretică că cel mai bun criteriu al presiunii diastolice este asurzirea zgomotului și nu dispariția lui.

Energia cinetică a fluxului; presiune laterală și terminală. Un lichid în mișcare are energie cinetică. Calculată pe unitatea de volum (ml),

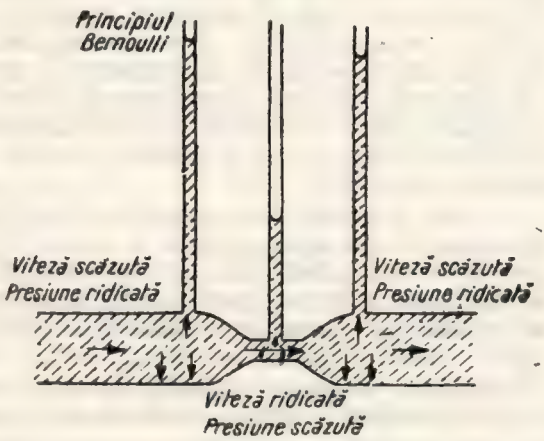


Fig. 393. — Principiul Bernouilli. Viteza de curgere este mai mare în porțiunea îngustă a tubului, iar presiunea laterală este diminuată în mod corespunzător.

energia cinetică se calculează foarte ușor ea fiind egală cu ½ × densitatea × viteza la pătrat. Dacă viteza este măsurată în cm/sec., acest calcul va da energia cinetică în ergi/cm³ sau în dyne/cm². Energia cinetică are dimensiunile presiunii.

Energia cinetică a unui lichid este energie potențială (presiune) transformată. Principiul Bernouilli, enunțat de acest mare matematician în anul 1726, stabilește că vitezele maxime ale lichidelor sînt asociate totdeauna cu presiuni laterale minime exercitate asupra pereților. O demonstrație simplă a acestui principiu este arătată în fig. 393. Viteza de curgere a lichidului printr-un tub crește mult în porțiunea îngustă, caracterizată prin valoarea scăzută a secțiunii transversale și nivelul redus al lichidului din tubul vertical (presiunea laterală).

Cînd fiziologii înregistrează în cadrul experiențelor acute presiunea arterială a unui animal, ei sacrifică de obicei o arteră, secționînd-o transversal și inserînd în ea o canulă dreaptă conectată cu un manometru (fig. 406). Viteza fluxului sanguin este astfel eliminată în canulă, iar energia cinetică a fluxului este transformată din nou în presiune. Aceasta este *presiunea terminală.* În mod alternativ, se poate introduce în arteră o canulă în formă de T, astfel ca fluxul arterial să continue; măsurarea presiunii se face în tubul lateral al canulei. În acest dispozitiv, presiunea este laterală; ea este inferioară presiunii terminale ale aceleiași artere cu o cantitate echivalentă cu energia cinetică, deoarece principiul Ber-

nouilli stabileşte că energia totală, adică suma energiei potenţiale şi a energiei cinetice, trebuie să rămînă constantă.

Este uşor de evaluat importanţa energiei cinetice în circulaţia normală. În repaus, cînd debitul cardiac este de 5 litri/min., viteza medie din aortă este de aproximativ 20 cm/sec. Energia cinetică pe mililitrul de sînge va fi atunci de $\frac{1}{2} \times 20^2 = 200$ ergi/ml sau dyne/cm^2. Pentru curba obişnuită a vitezei undei pulsatile, energia cinetică medie (această valoare medie se bazează pe pătratul vitezei şi nu pe viteza însăşi, aşa cum a fost cazul cu media anterioară) poate fi de două ori mai mare, adică egală cu 400 dyne/cm^2. Deoarece presiunea unui mm Hg este egală cu 1 330 dyne/cm^2, 400 dyne/cm^2 este o valoare foarte mică, iar diferenţa dintre presiunile aortice terminală şi laterală este numai de aproximativ 0,3 mm Hg. Totuşi, în perioada de expulzie a sistolei, viteza de curgere poate fi de trei ori mai mare decît viteza medie; deci energia cinetică va fi de nouă ori mai mare, adică de aproximativ 3 mm Hg. Această valoare concordă cu diferenţa, măsurată experimental, dintre presiunea din ventriculul drept (unde nu există o energie cinetică apreciabilă) şi presiunea concomitentă din aortă (unde există o energie cinetică, în mod necesar creată în detrimentul presiunii).

Deci, se ajunge la concluzia că la un subiect „în repaus" factorul energie cinetică din munca totală a inimii (diferenţa dintre presiunile aortice laterală şi terminală) nu este considerabil (3%). Totuşi, în timpul exerciţiilor fizice intense, cînd debitul poate deveni de 5 ori mai mare decît în repaus, iar viteza de curgere a sîngelui aortic creşte în mod corespunzător, energia cinetică se măreşte de 25 de ori (5^2), atingînd valoarea de 75 mm Hg. În aceste condiţii, energia cinetică creată devine o parte importantă a muncii totale a inimii, posibil chiar 30%.

În celelalte artere, precum şi în vasele mai mici, viteza de curgere este mult mai mică, iar factorul energie cinetică poate fi total neglijat în fiziologia normală. De exemplu, viteza de curgere prin capilare este de ordinul a 1 mm/sec. Energia cinetică a fluxului capilar este deci egală cu $\frac{1}{2} \times 1 \times (0{,}1)^2$ dyne/cm^2, care este echivalentă cu o presiune de circa 0,000004 * mm Hg şi nu prezintă, desigur, nici o importanţă.

Totuşi, în cazul arterelor bolnave, principiul Bernouilli şi diferenţa dintre presiunile terminale şi laterale pot căpăta o importanţă deosebită. Dacă, de exemplu, o placă aterosclerotică îngustează lumenul unei artere coronare (stenoză), în porţiunea îngustată viteza de curgere va creşte în mod corespunzător. Într-o arteră coronară principală, viteza de curgere are o valoare care determină o energie cinetică echivalentă cu presiunea a numai 0,1 mm Hg. Totuşi, dacă diametrul lumenului este numai o cincime din cel normal, aria secţiunii transversale va fi de 25 de ori mai mică, iar dacă în circuitul coronarian rezistenţa totală la curgere nu a crescut încă în mod apreciabil, viteza fluxului se va mări de 25 de ori. Deoarece energia cinetică depinde de pătratul vitezei, ea va creşte de 25^2 ori, adică de 625 de ori. Aşadar, energia cinetică a fluxului sanguin prin vasul stenozat va fi egală cu presiunea de 62,5 mm Hg, iar presiunea laterală va fi cu 62,5 mm Hg mai mică decît presiunea terminală.

---

* În textul original, apare — în urma unei erori de calcul sau de altă natură — valoarea 0,0004 mm Hg *(N. trad.)*.

Cînd lumenul se îngustează, presiunea laterală disponibilă pentru a rezista stenozării ulterioare scade foarte mult, în conformitate cu principiul Bernouilli. În acest mod, apare o instabilitate arterială, datorită căreia îngustarea lumenelor tinde să persiste. Dacă aria secţiunii transversale devine suficient de mică, presiunea laterală poate scădea sub zero (presiunea atmosferică) ca în „pompa cu filtru" utilizată în laboratoare, astfel că nu există nimic care să împiedice închiderea completă a lumenului. Totuşi, închiderea lumenului va reduce debitul la zero. Presiunea laterală va creşte atunci pentru a egaliza presiunea terminală şi vasul se va deschide din nou.

Această succesiune de fenomene constituie baza vibraţiei într-un tub distensibil prin care este împins cu rapiditate un lichid. Vibraţia stă la baza sunetelor produse în toate instrumentele de suflat, ca oboiul şi în instrumentele care depind de vibraţiile buzelor, ca de exemplu goarna. Cea mai obişnuită demonstraţie a principiului Bernouilli este probabil îngustarea perdelei de apă cînd robinetul de curgere este complet deschis.

Rezumat. În starea de repaus, energia cinetică a fluxului sanguin prezintă o importanţă deosebită în munca inimii numai în faza de expulzie rapidă a sistolei. Ea devine importantă atunci cînd debitul şi travaliul cardiac cresc datorită eforturilor intense. Importanţa energiei cinetice a sîngelui este mică în arterele de distribuţie normale, şi cu totul neglijabilă în vasele sanguine mai mici. Totuşi, energia cinetică devine extrem de importantă cînd se produce îngustarea locală a arterelor (ca de exemplu, în ateroscleroză), deoarece ea tinde să determine persistenţa îngustării prin scăderea presiunii laterale.

Relaţiile dintre presiune şi debit în paturile vasculare; distensibilitatea vaselor sanguine. Legea lui Poiseuille-Hagen relativă la debitul lichidelor care curg prin tuburi rigide prevede că debitul este proporţional cu presiunea motrice. În consecinţă, curba care reprezintă debitul în funcţie de presiunea motrice este o linie dreaptă. Dacă factorul geometric este diminuat (prin micşorarea razei sau prin mărirea lungimii tubului), panta liniei drepte descreşte în mod corespunzător. Din cauza acestei liniarităţi, este convenabil să se definească *rezistenţa la curgere* (Rc) ca raportul dintre forţa motrice (presiunea) şi debitul rezultant. Din ecuaţia lui Poiseuille-Hagen se obţine:

$$Rc = \frac{P_A - P_B}{D} = \left(\frac{8}{\pi}\right) \times \eta \times \left(\frac{1}{R^4}\right) \qquad (6)$$

Pentru lichidele newtoniene, rezistenţa la curgere prin tuburi rigide este constantă la o temperatură dată, deoarece factorul vîscozitate din ecuaţia (6) este independent de presiune sau de viteza de curgere. De asemenea, în tuburile rigide factorul geometric este independent de presiune sau debit.

Cînd examinăm curbele reale debit-presiune, determinate experimental într-un pat vascular izolat, observăm că deseori acestea sînt foarte departe de liniaritate. Girling [11] (fig. 394) a măsurat curbele debit-presiune ale fluxului sanguin din urechile şi picioarele iepurilor, atunci cînd nervii simpatici vasoconstrictori ai acestora au fost excitaţi electric la diferite frecvenţe, în vederea producerii unor grade diferite de constricţie a arteriolelor. La nivelul de excitare zero, vasele erau dilatate, iar curba debit-

presiune a fost aproape o linie dreaptă; cînd constricţia a fost moderată, curbele au avut o formă sigmoidă. Cînd constricţia a fost foarte mare, debitul s-a micşorat în mod rapid — concomitent cu scăderea presiunii — pînă la zero, chiar dacă există încă o presiune motrice considerabilă. Acest punct, caracterizat prin absenţa curgerii, a fost numit *presiunea de flux zero* sau *presiunea critică de închidere;* ultima expresie este utilizată deoarece în acest punct vasele mici sînt complet închise (adică rezistenţa este infinită). O particularitate a acestor curbe este că la presiuni suficient de ridicate, cu mult mai mari decît presiunea critică de închidere, debitul tinde să devină proporţional cu presiunea motrice; adică rezistenţa atinge o valoare constantă (fig. 394). Toate datele privitoare la curbele debit-

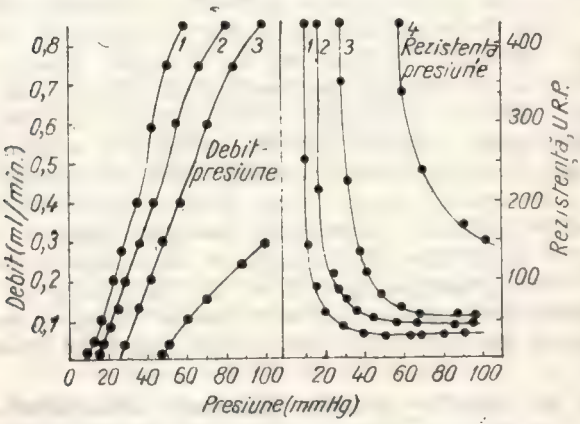


Fig. 394. — Curbele debit-presiune ale fluxului sanguin prin urechea iepurelui (stînga) şi curbele rezistenţă-presiune deduse din acestea (dreapta). În cazul curgerii unui lichid newtonian prin tuburi rigide, curbele debit-presiune ar fi linii drepte trecînd prin origine, iar curbele rezistenţă-presiune linii orizontale. Curbele *1—4* reprezintă tonusul vasomotor în creştere, produs prin excitarea electrică a nervilor simpatici la frecvenţe crescînde (de la 0,5 pînă la 20 impulsuri/sec).

presiune, obţinute de diferiţi cercetători, stabilesc între rezistenţa la curgere şi presiune, relaţii similare celor arătate în fig. 394, deşi, pentru motive care nu este necesar să fie menţionate, adeseori rezistenţa nu devine infinită.

Cauze determinante ale formei curbelor reale debit-presiune în paturile vasculare. Au existat multe controverse în legătură cu explicarea formei particulare a curbelor debit-presiune pentru paturile vasculare. Unii cercetători au spus că aceasta se datorează în întregime comportamentului anormal, newtonian, vîscos al sîngelui; alţii au atribuit-o faptului că vasele sanguine sînt distensibile, determinînd schimbarea factorului geometric (R^4/l) din legea lui Poiseuille, concomitent cu presiunea. Este important să se remarce că nu presiunea motrice (presiunea arterială minus presiunea venoasă) determină în cea mai mare măsură mărimea vaselor distensibile, ci mai curînd *presiunea transmurală,* adică diferenţa dintre presiunea intravasculară a unui vas dat şi presiunea exterioară a peretelui vascular (presiunea tisulară etc.). Rezultă în mod cert [3] că deşi vîscozitatea anormală a sîngelui joacă un anumit rol la viteze foarte mici de curgere, factorul care are importanţă covîrşitoare este distensibilitatea vaselor sanguine. Două fapte confirmă aceasta:

1. Dacă vîscozitatea anormală a sîngelui ar fi la originea formei particulare a curbelor debit-presiune ar trebui ca în cazul fluxului sanguin prin tuburi rigide curbele să prezinte aceeaşi lipsă de liniaritate. În realitate, această neliniaritate este foarte puţin pronunţată şi numai la debite foarte joase (fig. 390); în aceste condiţii nu există nici un semn de presiune critică de închidere.

2. De asemenea, dacă vîscozitatea anormală a sîngelui ar fi cauza determinantă a configurației curbelor debit-presiune, ar fi de așteptat ca în cazul perfuzării paturilor vasculare cu soluție Ringer (care este un lichid newtonian) aceste curbe să fie liniare. În realitate, curbele menționate sînt foarte asemănătoare ca formă pentru sînge și serul fiziologic, deși vîscozitatea absolută a soluției Ringer este mult mai mică, iar debitele mai mari.

Presiunea critică de închidere nu poate fi atribuită „alunecării", așa cum se observă la unele fluide plastice, deoarece sîngele nu manifestă cîtuși de puțin un astfel de comportament. Explicația, nu numai a presiunii critice de închidere, dar și a formei particulare a curbelor, trebuie găsită printr-o analiză a *echilibrului forțelor care acționează asupra pereților vaselor sanguine distensibile.*

Echilibrul peretelui vasului sanguin. Legea lui Laplace * constituie cheia acestei analize [3], precum și a pătrunderii înțelesului noțiunilor de tensiune și presiune din organele cavitare în general. Deosebirea dintre presiune și tensiune, precum și relațiile lor reciproce, sînt deseori insuficient înțelese, iar cei doi termeni sînt utilizați unul în locul celuilalt. În unele cazuri, ca de exemplu în fiziologia vezicii urinare, această deprindere a întîrziat foarte mult progresul științei.

Legea lui Laplace va deveni clară prin aplicabilitatea sa la baloanele de săpun. Într-o membrană curbată — ca peretele cilindric al unui vas sanguin — tensiunea (T) poate fi considerată ca numărul de dyne pe un centimetru din lungimea unei tăieturi imaginare în membrană. Presiunea din interiorul membranei trebuie să depășească presiunea din exterior cu o cantitate care depinde de această tensiune și de forma membranei. Forma este caracterizată pentru fiecare punct al membranei prin două *raze principale de curbură*, R_1 și R_2, măsurate în centimetri. Legea lui Laplace stabilește că această diferență de presiune (P), numită în modul cel mai adecvat *presiune transmurală*, este dată de ecuația:

$$P = T\,(1/R_1 + 1/R_2) \qquad (7)$$

Pentru o membrană cilindrică, ca în cazul vaselor sanguine, una din razele de curbură (situată în planul longitudinal) este egală cu zero, iar cealaltă este raza cilindrului; în consecință formula (7) devine (vezi fig. 395):

$$P = T/R \qquad (8)$$

În cazul unei sfere, $R_1 = R_2$, iar $P = 2T/R$; aceasta este formula utilizată pentru baloanele de săpun. Ecuația (8) face posibil calculul tensiunii totale din pereții diferitelor categorii de vase sanguine, atunci cînd se cunosc valorile fiziologice medii ale presiunilor intravasculare și razele vaselor determinate prin metode histologice (Tabelul 17).

Tensiunea variază de la 200 000 dyne/cm (aproximativ 200 g/cm) pentru aortă pînă la numai 14 dyne/cm (14 mg/cm) pentru capilare. Se observă că vasul capilar — care are un perete foarte subțire — este capabil să reziste presiunii sanguine capilare datorită faptului că raza sa de curbură

* Această lege a fost enunțată pentru prima oară de matematicianul și fizicianul francez Laplace în opera sa „Mécanique céleste", apărută în jurul anului 1820.

este extrem de mică. (O foaie de hîrtie de mătase pentru demachiat va rezista unei forţe de aproximativ 50 g/cm înainte de rupere; această forţă este de 3 000 de ori mai mare decît aceea cu care este solicitat capi-

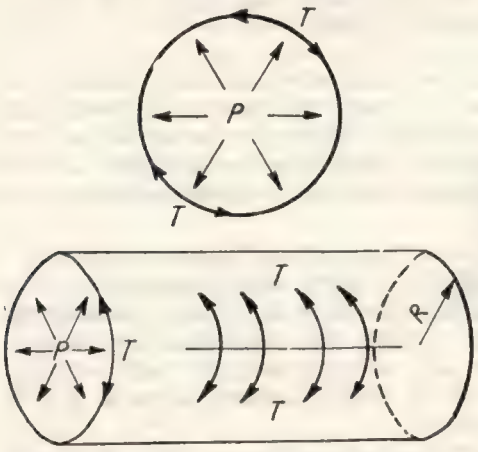


Fig. 395. — Diagrama forţelor care acţionează în cazul echilibrului peretelui unui vas cilindric. Tensiunea (T) este măsurată în dyne/cm, presiunea (P) în dyne/cm², iar raza (R) în cm.

larul). Odată cu creşterea razei — prin trecerea de la capilare la vene — se măreşte şi tensiunea totală din peretele vascular, chiar dacă presiunea sanguină este redusă.

Tabelul 17

Aplicarea relaţiei presiune-curbură-tensiune (T—PR) la vasele sanguine

Tipul de vas	*Presiunea internă medie*		*Raza*	*Tensiunea (T) din perete*	*Cantitatea de ţesut elastic*
	(mm Hg)	(dyne/cm²)	(R)	(dyne/cm)	
Aorta şi arterele mari	100	$1{,}3 \times 10^5$	1,3 cm sau mai puţin	170 000	Foarte elastice; două tunici
Arterele mici de distribuţie	90	$1{,}2 \times 10^5$	0,5 cm	60 000	Mult ţesut elastic; predomină însă ţesutul muscular
Arteriolele	60	8×10^4	0,15 mm —62 μ	1 200—500	Numai o intimă elastică subţire
Capilarele	30	4×10^4	4 μ	16	Nu există
Venulele	20	$2{,}6 \times 10^4$	10 μ	26	Există numai în cele mai mari
Venele	15	2×10^4	200 μ sau mai mult	400	Fibrele elastice reapar
Vena cavă	10	$1{,}3 \times 10^4$	1,6 cm	21 000	Foarte elastică; fibre crescînd în mărime.

Aceasta explică atît prezenţa ţesutului elastic din peretele vascular, cît şi cantităţile existente. Pentru a echilibra forţa de distensie a presiunii sanguine, acest ţesut elastic menţine — fără cheltuială de energie — o tensiune în peretele vascular. Contracţia muşchiului neted din peretele vascular, în scopul reglării debitului sanguin, necesită o cheltuială continuă de energie.

Legea lui Laplace face posibilă transformarea datelor privitoare la distensibilitatea vaselor sanguine în *reprezentări diagramatice ale relaţiei tensiune-lungime* pentru peretele vascular (fig. 396). Diagramele de acest

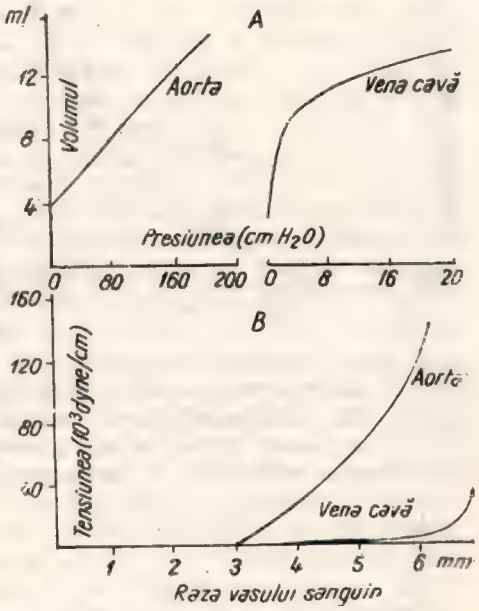


Fig. 396. A — Curbele volum-presiune pentru aortă şi vena cavă umană (după Green); *B* — curbe reprezentative tensiune-lungime, deduse din curbele din *A*, prin utilizarea legii Laplace.

fel obţinute pentru artere şi vene, precum şi pentru arteriole, prin utilizarea curbelor rezistenţă-presiune, prezintă o caracteristică comună, remarcată cu mult înainte de către Roy [19]. *Rezistenţa peretelui vascular la întindere nu este proporţională cu aceasta, ci creşte odată cu fiecare întindere adiţională.* La sistemele elastice simple (o bară de cauciuc sau un fir de oţel), această caracteristică este absentă. Aceste sisteme se conformează legii lui Hooke; cu alte cuvinte, reprezentarea diagramatică caracteristică a relaţiei tensiune-lungime este o linie dreaptă; pînă la grade înalte de întindere, cînd sistemele menţionate cedează şi curba reprezentativă devine descendentă şi nu ascendentă ca în fig. 396 *B*.

În legătură cu comportamentul elastic specific al vaselor sanguine, s-a arătat recent că acesta se datorează combinaţiei fibrelor de elastină şi colagen din peretele vascular. Fibrele de elastină sînt acţionate printr-o întindere foarte uşoară a peretelui, iar fibrele de colagen, care sînt mult mai puţin extensibile, nu-şi ating lungimea lor normală decît în cazul unei distensii considerabile a vasului [4, 17]. Fibrele de colagen formează o „tunică" limitativă protectoare. O structură similară — cauciuc şi tunică de pînză — este utilizată la furtunul de stropit.

Figura 397 arată că prin utilizarea reprezentării diagramatice a relaţiei tensiune-lungime pentru peretele unui vas sanguin se poate stabili mărimea lumenului pentru diferite presiuni transmurale, atunci cînd acţionează numai tensiunea elastică. Valoarea căutată se găseşte în punctul *A* de intersecţie a liniei drepte, care reprezintă legea lui Laplace (T = PR), cu o curbă reprezentativă a tensiunii elastice, avînd forma tipică pentru vasele sanguine. Odată cu scăderea presiunii din vas se micşorează şi

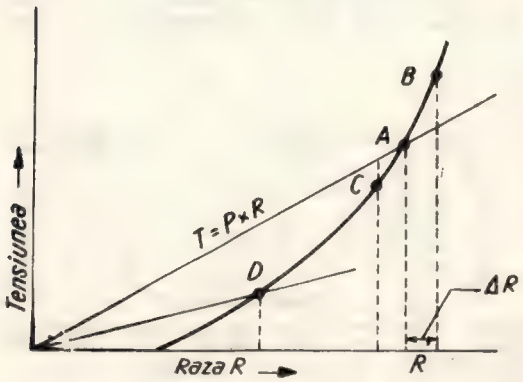


Fig. 397. — Diagramă în care se arată că raza unui vas în care există o presiune transmurală dată poate fi dedusă din diagrama tensiune-lungime. (Din Burton, *Amer. J. Physiol.*, 1951, *164*: 319).

panta liniei laplaciene, iar punctul de intersecţie se deplasează în *D*; acestui punct îi corespunde o rază mai mică. Astfel, echilibrul este complet stabil atunci cînd acţionează *numai tensiunea elastică şi presiunea.* Dacă raza vasului s-ar mări astfel ca de la valoarea abscisei punctului *A* să ajungă la valoarea abscisei lui *B*, tensiunea elastică ar depăşi tensiunea necesară

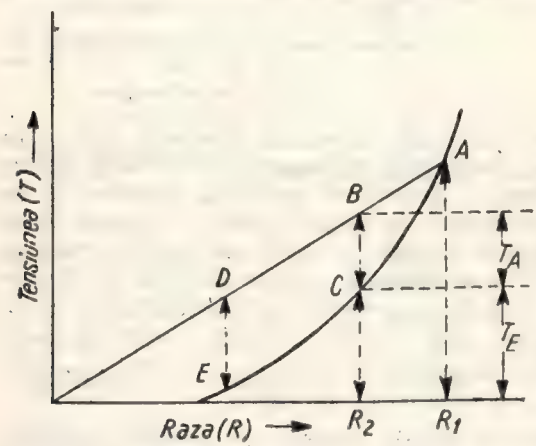


Fig. 398. — Aceeaşi diagramă ca în fig. 397, cu diferenţa că la tensiunea elastică se adaugă tensiunea activă care provine din contracţia muşchiului neted. Din Burton, *Amer. J. Physiol.*, 1951, *164*: 319).

stabilirii echilibrului între presiunea internă şi cea externă, determinînd revenirea razei la valoarea iniţială. În mod similar, dacă s-ar produce o micşorare a calibrului vasului sanguin, forţele elastice ar restabili echilibrul.

Să presupunem că prin contracţia muşchiului neted din peretele vascular s-a adăugat o *tensiune activă* la tensiunea elastică produsă prin întindere (fig. 398) şi că, drept rezultat, raza vasului a scăzut (de la R_1 la R_2)

Tensiunea totală BR_2 trebuie să aibă valoarea dată de linia laplaciana pentru $R = R_2$. Tensiunea elastică a descrescut la CR_2 şi deci tensiunea activă trebuie să fi fost egală cu diferenţa B — C. În acest mod se poate evalua tensiunea activă necesară diminuării razei vasului cu diferite valori. Examinarea diagramei şi puţină reflexiune vor duce la concluzia că este necesară o anumită tensiune activă pentru readucerea vasului pînă aproape de starea de absenţă a distensiei (DE) şi că, în mod paradoxal, nu este nevoie de o tensiune mai mare (de fapt chiar mai mică) pentru a determina scăderea razei la zero şi închiderea completă a vasului, în afară de cazul că noi forţe împiedică aceasta.

Prin urmare, există o instabilitate fundamentală a echilibrului unui vas sanguin cilindric, în care muşchiul neted creează o tensiune activă, adică o tensiune care persistă chiar dacă fibrele elastice nu mai sînt întinse. Fibrele elastice au importanta funcţiune de a face posibilă o stabilitate limitată, dar cînd peretele vascular nu este întins, apare din nou instabilitatea completă. Vasele sanguine, ca de exemplu glomii anastomozelor arteriovenoase, lipsiţi complet de ţesut elastic, precum şi alte formaţiuni, care au foarte puţin ţesut elastic, cum sînt sfincterele tractului gastrointestinal, sînt — în mod necesar — nestabile. În mod caracteristic, formaţiunile de acest fel sînt fie deschise, fie închise şi nu pot menţine o mărime intermediară a lumenului. Ţesutul elastic din peretele vasului sanguin este necesar pentru stabilitatea echilibrului său, cînd există un tonus vasomotor.

Raţionamente de acest fel au dus la explicarea *presiunii critice de închidere*. Pentru un anumit grad de tonus vasomotor, produs de către nervii vasomotori sau prin substanţe presoare, arteriolele din unele paturi vasculare se închid dacă presiunea lor transmurală scade sub o valoare critică. Experimental s-a constatat că în paturile vasculare presiunile critice de închidere variază între un minimum de cîţiva milimetri şi un maximum, care în „spasmul" vaselor sanguine poate depăşi cu mult presiunea sanguină disponibilă [6, 10, 14]. Aceeaşi analiză fizică, bazată pe forma tipică (fig. 396) a diagramei tensiune-lungime pentru pereţii vaselor sanguine, poate explica varietatea de forme ale curbelor debit-presiune înregistrate în paturile vasculare. Este necesar doar un grad foarte mic de distensibilitate a vaselor cu rezistenţă mare (adică a arteriolelor şi capilarelor) pentru a se explica neliniaritatea evidentă a acestor curbe.

Nu există nici o îndoială cu privire la existenţa acestei limitări fundamentale a stabilităţii vaselor sanguine cilindrice, atunci cînd există un tonus vasomotor. Există mulţi factori capabili să ascundă „închiderea critică" din paturile vasculare. Deşi un mare număr de arteriole se pot închide complet în caz că presiunea transmurală este suficient de scăzută, totuşi, atît timp cît unele canale rămîn deschise, fluxul sanguin total nu scade la zero. În multe paturi vasculare, cum sînt acelea din muşchi, mecanismele locale (hiperemia reactivă) duc la vasodilataţie dacă aportul de sînge şi oxigen scade, astfel că tendinţa de închidere este redusă sau absentă cînd presiunea scade. Enzimele din pereţii vasculari (de exemplu, aminooxidaza) distrug unii agenţi presori fiziologici (ca norepinefrina). Cînd debitul scade, distrugerea şi aportul de hormoni se desfăşoară în acelaşi ritm şi — din nou— nu se va produce închiderea critică. Este surprinzător că, în pofida acestor factori, au fost descoperite presiuni de flux zero în mai multe paturi vasculare. Importanţa teoriei rezidă în faptul că ea explică creşterea rapidă a rezistenţei în cazul cînd presiunea sanguină este redusă, astfel că există o neliniaritate pronunţată a curbelor debit-presiune. Una din consecinţe este — aşa cum a subliniat Girlin [11] — că se acordă

o importanţă specială menţinerii nivelurilor normale de presiune sanguină. De exemplu, un anumit grad al tonusului vasomotor, adică un anumit număr de impulsuri nervoase pe minut prin nervii simpatici vasoconstrictori are ca efect o reducere mult mai severă a fluxului sanguin periferic în cazul unei presiuni sanguine scăzute (ca în şocul hipotensiv) decît în cazul unei presiuni sanguine normale.

Cele două „presiuni hemodinamice". În rezumat, trebuie subliniat faptul că *în hemodinamică există două presiuni importante.* Prima este *presiunea motrice,* adică diferenţa dintre presiunea arterială şi cea venoasă dintr-o porţiune oarecare a unui pat vascular. Presiunea motrice dirijează — în cea mai mare măsură — curgerea. Cea de a doua este *presiunea transmurală,* în special din acele vase care opun cea mai mare rezistenţă la curgere (ca de exemplu arteriolele). Deoarece vasele sanguine sînt distensibile, presiunea transmurală influenţează factorul geometric din legea lui Poiseuille şi modifică rezistenţa la curgere.

Astfel, nu este admisibilă — în mod strict — ideea valabilităţii unei singure relaţii debit-presiune pentru un pat vascular oarecare ; dimpotrivă, trebuie recunoscută existenţa unei serii întregi de astfel de relaţii, în concordanţă cu nivelul presiunilor transmurale. De exemplu, dacă presiunea arterială şi cea venoasă sînt crescute egal, astfel încît diferenţa dintre ele (presiunea motrice) este aceeaşi, debitul va creşte deoarece — datorită întinderii ţesutului elastic — presiunea transmurală crescută va creşte „pasiv" lumenul vaselor mici. În mod similar, dacă presiunea arterială creşte în timp ce presiunea venoasă rămîne constantă — situaţie întîlnită în mod obişnuit în experienţele de perfuzie sau în corp — presiunea transmurală din arteriole, care are o valoare apropiată de media aritmetică a presiunilor transmurale arterială şi venoasă, se schimbă. Neliniaritatea curbelor debit-presiune care se obţin se datorează în special acestei schimbări a presiunii transmurale (şi, în consecinţă, a mărimii) arteriolelor, atunci cînd presiunea arterială se modifică.

Utilizarea rezistenţei la curgere. Complicaţiile inerente ivite în cale au determinat apariţia la fiziologi a unei aversiuni puternice faţă de utilizarea conceptului de rezistenţă la curgere. Totuşi, recunoaşterea universală a faptului că distensibilitatea vaselor produce întotdeauna o descreştere pasivă a rezistenţei atunci cînd presiunea transmurală scade — şi invers — face de obicei posibilă interpretarea modificărilor rezistenţei. Să presupunem că măsurarea presiunii motrice şi a debitului curentului sanguin dintr-un membru indică o rezistenţă crescută. Este oare această creştere indicele unei vasoconstricţii active (o creştere a tonusului vasomotor) sau mecanismul este pasiv (o consecinţă a distensibilităţii vaselor) ? De obicei, în astfel de cazuri (ca şi în cazul administrării unei substanţe presoare) se produce, fie o creştere a presiunii, fie menţinerea ei la nivelul iniţial. Creşterea presiunii transmurale ar tinde să mărească „în mod pasiv" diametrul lumenelor vaselor, determinînd astfel micşorarea rezistenţei la curgere. În consecinţă, creşterea reală a rezistenţei trebuie să se fi datorat unei vasoconstricţii „active". În cazul scăderii presiunii nu s-ar putea da o interpretare fără cunoaşterea detaliată a curbei rezistenţă-presiune transmurală pentru patul vascular respectiv (de exemplu, ca în fig. 394). De cele mai multe ori, nu există nici o incertitudine în această interpretare.

Legea lui Laplace şi inima. În 1892 Woods [26], un chirurg laringolog de la Spitalul de copii din Dublin, a demonstrat că legea lui Laplace are aplicabilitate la inimă. El a arătat că presiunea intraventriculară depinde nu numai de tensiunea dezvoltată prin contracţia muşchiului ventricular, ci şi de mărimea şi forma inimii (adică de principalele raze de curbură). În prezent, a devenit clar că sarcina inimii, care determină cerinţele sale de oxigen, depinde în cea mai mare măsură de tensiunea care trebuie să fie dezvoltată în muşchiul ventricular şi de durata menţinerii acestei tensiuni [5], şi foarte puţin de travaliul extern (pomparea sîngelui). Astfel, dacă inima este dilatată, ca în cazul insuficienţei cardiace, muşchiul cardiac se

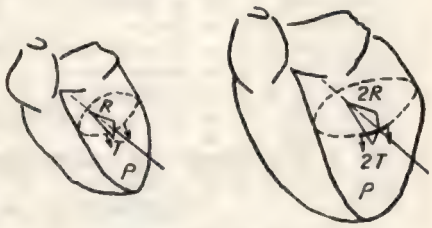


Fig. 399. — Aplicarea legii Laplace la inimă. Se arată că, dacă dimensiunile liniare ale inimii se dublează, muşchiul ventricular trebuie să producă o tensiune de patru ori mai mare pentru a asigura aceeaşi presiune sistolică. (Din Burton, *Amer. Heart J.*, 1957, *54*: 801).

$$P = T\,(1/R_1 + 1/R_2)$$

RAZELE DE CURBURĂ	× 2
TENSIUNEA (DYNE/CM)	× 2
„CIRCUMFERINŢA" (CM)	× 2
FORŢA DE FIBRĂ (DYNE)	× 4
NECESARĂ PRODUCERII ACELEIAŞI PRESIUNI	

găseşte — din punct de vedere mecanic — în condiţii grele. Dacă diametrul inimii se dublează, acelaşi lucru se petrece şi cu razele de curbură, iar tensiunea pe unitatea de lungime a peretelui ventricular trebuie să fie de două ori mai mare pentru a produce aceeaşi presiune sistolică (fig. 399). De fapt, tensiunea totală a muşchiului s-a împătrit. Astfel, *orice creştere a dimensiunilor inimii măreşte sarcina inimii.* În mod similar, *creşterea ritmului cardiac* determină creşterea integralei tensiune-timp a muşchiului cardiac, deoarece durata fiecărei contracţii nu se scurtează în mod corespunzător, iar accelerarea se face în detrimentul diastolei. De asemenea, *creşterile presiunii sanguine* impun o sarcină mare asupra inimii, deoarece — în conformitate cu legea lui Laplace — tensiunea necesară este proporţională cu presiunea. Astfel, legea clasică a lui Laplace este foarte importantă în tratamentul cardiac, deoarece ea prevede că surescitarea care măreşte ritmul cardiac şi presiunea sanguină poate solicita inimii un efort mai mare decît exerciţiile uşoare. O rundă de golf poate fi cu mult mai puţin periculoasă pentru un bolnav cardiac decît o ceartă cu soţia sa.

Lucrul mecanic extern şi eficienţa inimii. Lucrul mecanic efectuat este egal cu forţa înmulţită cu distanţa parcursă. Pentru un fluid propulsat de o presiune, această formulă devine: lucrul mecanic este egal cu presiunea înmulţită cu volumul deplasat. Deoarece presiunea ventriculară se modifică considerabil în perioada expulsivă a ciclului cardiac, este necesar să se integreze. Lucrul mecanic efectuat este egal cu $\int P_V \cdot do$, integrala presiunii în raport cu debitul. Această integrală poate fi calculată în mod direct, dacă există o reprezentare a presiunii ventriculare în funcţie de volumul ventricular, determinate după metoda Rushmer [20]. Totuşi, fiziologii utilizează mai frecvent presiunea aortică (P_A) decît presiunea ventriculară (P_V). În acest caz trebuie adăugat factorul energie cinetică $1/2\ \rho V^2$; adică lucrul mecanic = $\int (P_A + 1/2$

ρV^2)do. În practică, se utilizează în loc de integrala menţionată produsul dintre presiunea medie şi debit; această valoare medie nu trebuie însă să fie calculată în funcţie de timp, ci în funcţie de debit. Un astfel de calcul aproximativ al lucrului mecanic al inimii poate fi foarte imprecis; de aceea, ţinînd seama de faptul că lucrul mecanic extern are o importanţă fiziologică redusă în sarcina totală a inimii, s-ar putea aprecia utilitatea calculului menţionat — în raport cu eforturile depuse — ca fiind minoră.

BIBLIOGRAFIE

1. BAYLISS L. E. — Cap. 6 din *Deformation and flow in biological systems.* A. Frey-Wyssling, ed. Amsterdam, North Holland Publishing Co., 1952.
2. BINGHAM E. G. şi ROEPKE R. R. — *J. gen. Physiol.*, 1944, *28*: 79.
3. BURTON A. C. — *Amer. J. Physiol.*, 1951, *164*: 319.
4. BURTON A. C. — *Physiol. Rev.*, 1954, *34*: 619.
5. BURTON A. C. — *Amer. Heart J.*, 1957, *54*: 801.
6. BURTON A. C. şi YAMADA S. I. — *J. appl. Physiol.*, 1951, *4*: 329.
7. COULTER N. A. Jr. şi PAPPENHEIMER J. R. — *Amer. J. Physiol.*, 1949, *159*: 401.
8. DIX F. J. şi SCOTT-BLAIR G. W. — *J. appl. Phys.*, 1940, *11*: 574.
9. FAHRAEUS R. şi LINDQVIST T. — *Amer. J. Physiol.*, 1931, *96*: 562.
10. GIBSON J. C., SELIGMAN A. M., PEACOCK W. C., AUB J. C., FINE J. şi EVANS R. D. — *J. clin. Invest.*, 1946, *25*: 848.
11. GIRLING F. — *Amer. J. Physiol.*, 1952, *170*: 131.
12. HAYNES R. H. — *The rheology of blood*, Teză de doctorat, University of Western Ontario, 1957. Vezi de asemenea HAYNES R. H. şi BURTON A. C. — *Proc. ist. nat. Biophys. Conf.*, 1959, p. 452; *Amer. J. Physiol.*, 1959, *197*: 943.
13. MÜLLER A. — *Arch. Kreislaufforsch.*, 1941, *8*: 245.
14. NICHOL J., GIRLING F., CLAXTON E. B. şi BURTON A. C. — *Amer. J. Physiol.*, 1951, *164*: 330.
15. PAPPENHEIMER J. R. şi KINTER W. B. — *Amer. J. Physiol.*, 1956, *185*: 377.
16. REYNOLDS O. — *Phil. Trans.*, 1883, *174*: 935.
17. ROACH M. R. şi BURTON A. C. — *Canad. J. Biochem. Physiol.*, 1957, *35*: 681.
18. ROBERTS L. N., SMILEY J. R. şi MANNING G. W. — *Circulation*, 1953, *8*: 232.
19. ROY C. S. — *J. Physiol.*, 1880—1882, *3*: 125.
20. RUSHMER R. F. — *Cardiac diagnosis, a physiologic approach*, Philadelphia, W. B. Saunders Co., 1955, VIII, 447 p.
21. STARKEY T. V. — *Brit. J. appl. Phys.*, 1955, *6*: 34.
22. STARKEY T. V. — *Brit. J. appl. Phys.*, 1956, *7*: 52.
23. STARKEY T. V. — *Brit. J. appl. Phys.*, 1956, *7*: 448.
24. THOMA R. — *Abderhalden's Handb. biol. Arbeitsmeth.*, Abt. 5, 1928, *4* (2): 1103.
25. WHITTAKER S. R. F. şi WINTON F. R. — *J. Physiol.*, 1933, *78*: 339.
26. WOODS R. H. — *J. Anat. (Lond.)*, 1892, *26*: 362.

Capitolul al 30-lea

Gradientul de presiune şi pulsul în sistemul vascular

Donald H. Barron

Stabilirea gradientului de presiune

Arteriolele şi rezistenţa periferică

Presiunea arterială

Metodă directă pentru evaluarea presiunii sanguine arteriale
Metodă indirectă sau clinică pentru evaluarea presiunii sanguine arteriale
Presiunea sîngelui arterial la om
Efectele gravitaţiei asupra presiunii arteriale

Pulsul arterial

Înregistrarea presiunii
Caracteristicile undei pulsatile
Viteza
Formarea undei pulsatile
Deformarea undei pulsatile în tranzit
Natura pulsului în condiţii fiziologice şi patologice

Presiunea venoasă

Mişcarea sîngelui prin venele circulaţiei sistemice spre inimă
Măsurarea presiunii în venele circulaţiei sistemice
Variaţiile normale ale presiunilor venoase
Presiunea venoasă în insuficienţa cardiacă

Pulsul venos

Stabilirea gradientului de presiune

Mişcarea sîngelui prin capilarele circulaţiilor sistemică şi pulmonară este o consecinţă a gradientului de presiune a unui lichid, stabilit prin acţiunea de pompare a inimii. La trecerea sîngelui din extremităţile venoase în cele arteriale ale celor două circulaţii, inima funcţionează în sensul reducerii presiunii venoase şi al creşterii celei arteriale, menţinînd astfel circu-

lația. Presiunea la extremitățile venoase ale celor două circulații este în jurul lui zero; la extremitatea arterială a circulației sistemice, la om, în repaus, presiunea variază între aproximativ 80 mm Hg la sfîrșitul diastolei și 120 mm în sistolă. Presiunile corespunzătoare din artera pulmonară sînt mult mai scăzute, adică aproximativ 10, respectiv 27 mm Hg.

Cu fiecare contracție, inima proiectează conținutul ventriculilor săi în vasele eferente, care — împreună cu vasele tributare mai mari — pot fi privite ca rezervoare elastice sau „cisterne de presiune", străjuite la extremitățile lor centrale de valvulele semilunare și limitate la periferie de arteriole (fig. 400). Arteriolele reglează, prin diametrul lor și prin numărul celor care sînt deschise, viteza cu care sîngele iese din „cisterna de presiune" și

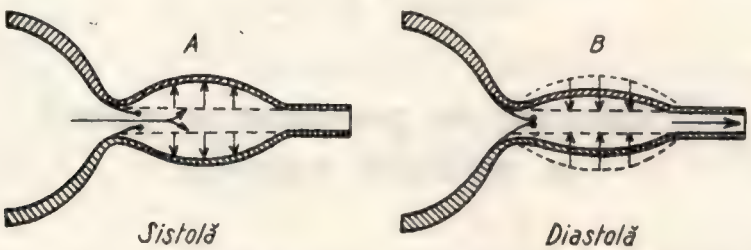


Fig. 400. — Diagramă ilustrînd rolul pereților elastici ai aortei în menținerea circulației. A — pereții sînt destinși pe măsură ce conținutul ventricular pătrunde în aortă; *B* — după închiderea valvulelor aortice, reculul elastic al pereților împinge sîngele spre periferie. Pereții elastici servesc pentru înmagazinarea de energie în timpul sistolei și punerea ei în libertate în timpul diastolei. (După Rein).

pătrunde în capilare. În mod normal, volumul de sînge din rezervor, fie aortic, fie pulmonar, depășește capacitatea acestuia în stare de relaxare; cu alte cuvinte, pereții sînt în mod normal destinși prin sîngele cuprins între ei. Deoarece pereții sînt bogați în țesut elastic, care prezintă o tendință la recul cînd este întins, sîngele este continuu sub presiune. O comparație a elasticității diferitelor artere la același animal demonstrează că volumul de sînge din rezervorul pulmonar sau sistemic trebuie să depășească capacitatea acestuia în starea de relaxare, înainte de a se putea stabili începutul unei presiuni. Orice creștere care depășește acest volum (sau o descreștere a capacității rezervorului) va determina o creștere a presiunii datorită reculului pereților (fig. 401 și 402). Această creștere a presiunii va fi în funcție de extensibilitatea sistemului — elasticitatea pereților săi. De exemplu, creșterea presiunii pentru aceeași creștere a conținutului va fi mult mai mică în rezervorul pulmonar decît în cel sistemic.

Pornind de la un conținut inițial necesar pentru stabilirea începutului presiunii, volumul de sînge din rezervorul arterial și presiunea exercitată asupra acestuia vor fi în funcție de două variabile: 1) ritmul cu care sîngele este împins în rezervor de către ventricul și 2) ritmul cu care sîngele „scapă" prin arteriole. Ritmul cu care sîngele pătrunde în rezervor variază de la un ciclu cardiac la altul, crescînd la începutul sistolei, des-

crescînd spre sfîrşitul ei şi încetînd complet în diastolă. După o perioadă mai îndelungată, ritmul de umplere va fi determinat de debitul sistolic şi de ritmul cardiac.

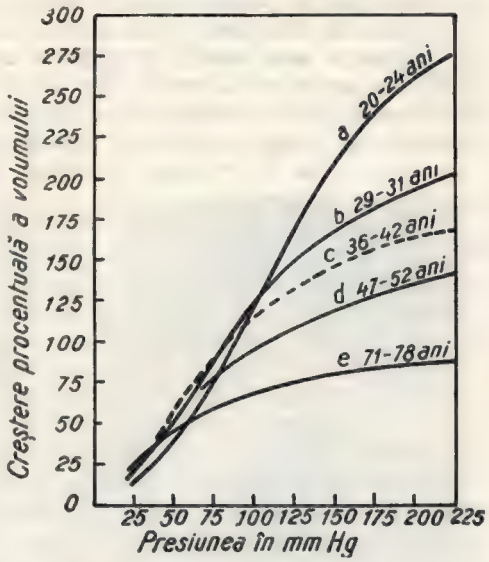


Fig. 401. — Influenţa vîrstei asupra creşterii procentuale a volumului aortelor toracice umane izolate, obţinut la necropsie, pentru presiuni diferite. De notat că elasticitatea descreşte paralel cu înaintarea în vîrstă, dar este destul de constantă în limitele presiunii fiziologice. Curbele trec prin aproape acelaşi punct de elasticitate în această regiune. (După Hallock şi Benson, *J. clin. Invest.*, 1937, *16:* 595).

În contrast cu modul intermitent de pătrundere a sîngelui în rezervorul arterial, ieşirea sa din rezervor este continuă în tot cursul ciclului cardiac. Această transformare a unui flux intermitent într-un flux continuu este

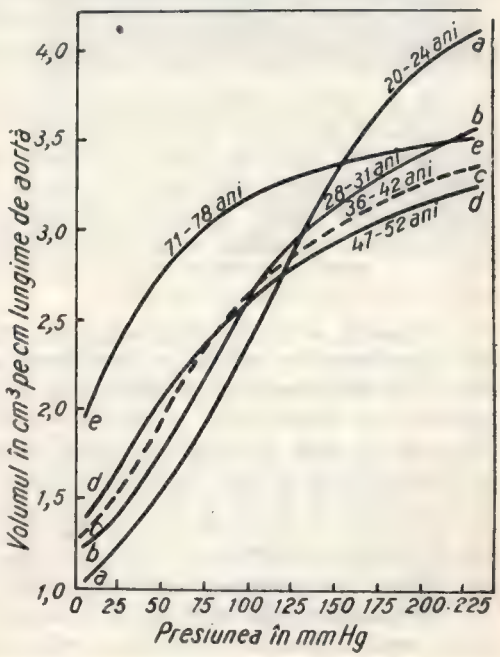


Fig. 402. — Efectul volumului mărit al aortei, datorită înaintării în vîrstă, asupra capacităţii aortei de a înmagazina sînge în intervalul de timp dintre bătăile inimii, în vederea transformării presiunii pulsatile în presiune constantă. În limitele presiunii fiziologice, rigiditatea crescîndă a presiunii aortice, cauzată de vîrstă (fig. 401), este compensată într-o măsură considerabilă printr-o dilatare concomitentă. (După Hallock şi Benson, *J. clin. Invest.*, 1937, *16:* 595).

rezultatul reculului arterelor elastice. Pereţii depozitează şi cedează energia pusă în libertate de ventricul. În timpul diastolei, ei eliberează această energie pe măsură ce sîngele este împins prin arteriole de forţa reculului lor. Volumul de sînge care părăseşte rezervorul pe unitatea de timp este în funcţie de mărimea relativă a doi factori: 1) forţa de recul a pereţilor rezervorului, care tinde să împingă sîngele spre periferie şi 2) rezistenţa opusă de arteriole sîngelui vîscos. Cînd ventriculul, arterele şi arteriolele funcţionează într-un echilibru dinamic, debitul cardiac şi ritmul de ieşire a sîngelui vor varia cu o cifră medie în cursul fiecărui ciclu cardiac, după cum vor varia şi volumul de sînge din rezervor şi presiunea exercitată asupra sa.

Curînd după faza izometrică a contracţiei ventriculare, debitul sistolic este împins în rezervorul arterial. Întrucît pereţii rezervorului sînt deja destinşi de sîngele aflat sub presiune — presiunea diastolică — înainte de a începe expulzia ventriculară, sîngele adăugat se poate acomoda fie prin mişcarea unui volum echivalent (în acelaşi interval) în sens periferic prin arteriole, fie printr-o creştere a conţinutului rezervorului şi o mărire concomitentă a presiunii din interiorul său. Proporţiile de sînge acomodat prin depozitare şi deplasare depind, respectiv, de forţa relativă necesară pentru învingerea rezistenţei arteriolelor şi aceea necesară pentru mărirea capacităţii rezervorului. Cu cît este mai mare gradul de rigiditate arterială — indiferent dacă aceasta este o consecinţă a creşterii volumului de sînge din rezervor sau a modificărilor asociate înaintării în vîrstă, cu atît este mai mic volumul de sînge care poate fi cuprins şi cu atît este mai mare proporţia de energie a contracţiei ventriculare utilizată direct pentru a imprima viteza necesară a sîngelui. În condiţii normale, această proporţie poate reprezenta mai puţin de 1% din energia totală a contracţiei ventriculare, deşi poate fi şi de 9%, iar în condiţii anormale chiar de 30%.

În timpul fazei de expulzie maximă a contracţiei ventriculare, sîngele pătrunde în rezervor mai rapid decît iese prin arteriole. Ca urmare, volumul de sînge din rezervor creşte, energia potenţială se înmagazinează în pereţii săi, iar presiunea sanguină creşte pînă la un maxim — presiunea sistolică. În acest moment al ciclului cardiac, ritmul de pătrundere a sîngelui în rezervor este egal cu ritmul de ieşire a sîngelui din rezervor. În cea de a doua parte a fazei de expulzie, ritmul de drenaj arteriolar îl depăşeşte pe acela de pătrundere a sîngelui în rezervor. Volumul de sînge din rezervor şi presiunea exercitată asupra sa continuă să scadă pentru a ajunge la un minim — presiunea diastolică —, care precedă deschiderea valvulelor semilunare în ciclul cardiac următor.

Această serie de fenomene se repetă cu fiecare ciclu cardiac şi — într-un sistem în echilibru funcţional — rezistenţa periferică, volumul de sînge din rezervor şi debitul cardiac sînt în aşa fel legate între ele, încît o cantitate de sînge egală cu debitul sistolic iese prin capilare în fiecare ciclu. Orice modificare a rezistenţei periferice, a debitului sistolic sau a ritmului cardiac tulbură în mod temporar acest echilibru între cantitatea care intră şi cea care iese şi, ca o consecinţă, volumul de sînge şi presiunea din rezervor prezintă devieri faţă de valorile lor medii. Acum putem să ne îndreptăm atenţia asupra condiţiilor în care se restabileşte echilibrul dintre cantitatea care intră şi cantitatea care iese din inimă după o astfel de modificare.

Să considerăm modificările volumului de sînge şi presiunii din rezervorul unui sistem în echilibru, avînd un ritm cardiac de 75 de bătăi/min.

şi un debit sistolic de 60 ml. Ritmul de intrare în capilare este presupus a fi constant în timpul întregului ciclu, adică 15 ml intră în timpul sistolei şi 45 ml în timpul diastolei. Dacă, acum, rezistenţa periferică este brusc crescută, în timp ce toţi ceilalţi factori rămîn neschimbaţi, ritmul fluxului eferent va fi micşorat. La sfîrşitul ciclului următor (fig. 403) cantitatea de sînge care a ieşit din rezervor va fi mai mică decît cea care a intrat, iar presiunea diastolică şi volumele arteriale vor fi crescute în mod corespunzător. Sîngele va continua să se acumuleze în artere în cantităţi din ce în ce mai mici pe măsura desfăşurării ciclurilor cardiace, pînă cînd pereţii

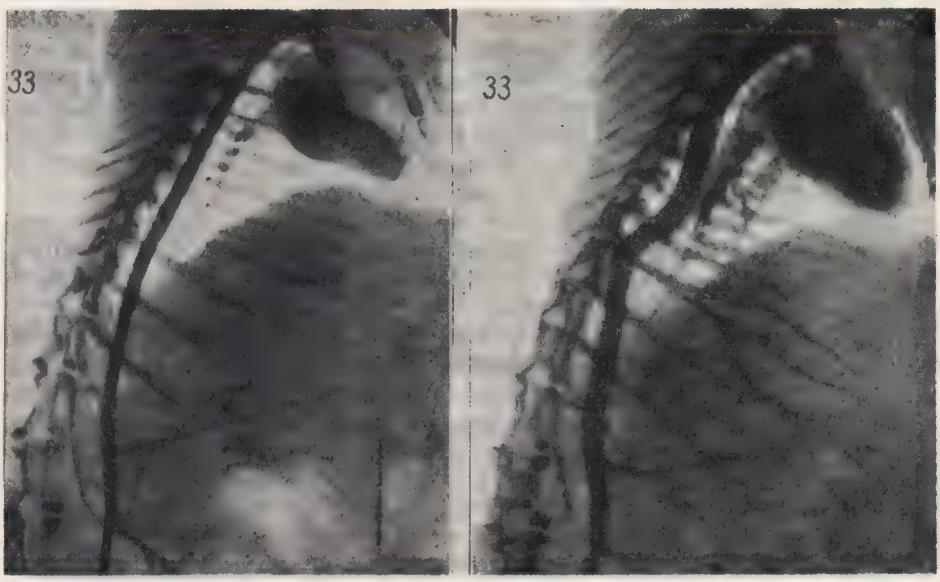


Fig. 403. — Angiografie arterială la iepure, ilustrînd modificările de capacitate a arterelor mari (rezervorul arterial), care rezultă din creşterea marcată a rezistenţei periferice. Constricţia arteriolelor consecutiv injectării intravenoase de doze mari de epinefrină. Situaţia este exagerată, nu „normală". A doua radiografie făcută după 4 sec., arată dilatarea inimii şi creşterea lungimii şi calibrului segmentelor toracic şi abdominal superior ale aortei. (Din Trueta şi colab., *Studies of renal circulation*, Oxford, Blockwell Scientific Publications; Springfield, Ill., Charles C. Thomas, 1947).

arteriali se vor întinde în aşa măsură încît forţa de recul va fi suficientă pentru a contrabalansa rezistenţa periferică crescută faţă de fluxul sanguin, iar sistemul se va afla din nou într-un echilibru de presiune-volum, la un nivel nou, dar mai înalt.

În acest echilibru, distensibilitatea pereţilor arteriali faţă de creşteri egale de presiune va fi diminuată. Rezultă că este necesară o forţă mai mare pentru întinderea pereţilor arteriali în timpul sistolei, în vederea primirii conţinutului ventricular. Ca urmare, o mare cantitate din energia contracţiei ventriculare este utilizată direct pentru deplasarea coloanei de sînge din rezervor spre periferie, deci ca energie cinetică a fluxului lichidului. În concordanţă cu aceasta, viteza de curgere este mărită şi un volum

mai mare de sînge părăsește arterele pentru a intra în capilare în timpul sistolei — 20 ml în comparație cu 15 ml în exemplele date. În afară de aceasta, în timpul diastolei este eliberată o cantitate mai mică de sînge; 40 ml în comparație cu 45 ml sînt eliminați prin arteriole de țesutul elastic în timpul diastolei. Pe scurt, o creștere a rezistenței periferice a fost echilibrată printr-o creștere a volumului mediu de sînge din rezervor, o mărire concomitentă a presiunii diastolice și a rigidității arteriale și o creștere mai redusă a presiunii sistolice.

În mod similar, o creștere a ritmului cardiac și a debitului sistolic — alți factori rămînînd neschimbați — are ca urmare o creștere a volumului mediu de sînge din rezervor, cu o mărire concomitentă a presiunii diastolice și a celei sistolice. Creșterea volumului de sînge din rezervor este în acest caz o consecință a descreșterii duratei ciclului cardiac și a reducerii perioadei de umplere diastolică. Sîngele se acumulează în rezervor în cantități care scad cu fiecare bătaie, după creșterea ritmului, pînă cînd, ca și în exemplul de mai sus, pereții rezervorului sînt atît de destinși, încît rezistența lor medie la o distensie în continuare este de așa natură că sîngele care pătrunde în timpul sistolei ventriculare dă naștere unui recul elastic al pereților, care împinge volumul acumulat în capilare în perioada diastolică scurtată. Astfel, creșterea debitului cardiac este compensată printr-o creștere a volumului diastolic și a presiunii, o creștere mai redusă a presiunii sistolice și o mărire a vitezei de curgere a sîngelui. Aceste modificări se asociază pentru a mări viteza de curgere a sîngelui în capilare.

O creștere a debitului sistolic de la 60 ml la — să spunem — 70 ml, celelalte condiții rămînînd neschimbate, are de asemenea ca urmare o acumulare de sînge în rezervorul arterial, în cantități care cresc cu fiecare bătaie de după modificare, deoarece ritmul de pătrundere depășește în mod temporar ritmul de ieșire prin capilare. Dacă însă volumul diastolic inițial și presiunea sînt scăzute, iar pereții rezervorului au o elasticitate normală, creșterile de volum diastolic și de presiune, datorite debitului sistolic mărit, vor fi reduse. În cazul unui volum diastolic relativ scăzut, forța necesară pentru a produce distensia pereților în vederea primirii debitului sistolic este mai redusă decît cea necesară pentru învingerea rezistenței periferice. Ca urmare, o cantitate foarte mică din energia contracției ventriculare este utilizată direct pentru deplasarea sîngelui spre periferie; restul de energie este folosit pentru a produce distensia pereților rezervorului și este eliberat în timpul diastolei. În conformitate cu aceasta, deși ritmul de curgere spre exterior din rezervor este mărit în timpul sistolei de la 15 la 17 sau 18 ml, creșterea marcată se produce în diastolă: de la 45 la 52 sau 53 ml.

În anumite condiții, în care elasticitatea pereților arteriali este redusă din cauza unei creșteri a volumului diastolic sau din cauza modificării determinate de înaintarea în vîrstă, echilibrul dintre cantitatea care intră și cea care iese, tulburat inițial printr-o creștere a debitului sistolic, se va restabili printr-o altă înlănțuire de fenomene. Deoarece forța necesară pentru distensia pereților rezervorului crește în continuare, o cantitate din ce în ce mai mare din energia de contracție va fi utilizată pentru a mări viteza de curgere. Ca urmare, o cantitate mai mică de energie va fi înmagazinată în pereții arteriali, iar presiunea pulsului se va reduce în mod corespunzător.

Rolul aortei și al principalelor sale ramuri, ca un rezervor elastic cu o presiune relativ înaltă, a fost scos în evidență prin studii asupra carac-

teristicilor curgerii în diferitele sale părţi, în stadii succesive ale ciclului cardiac. La iepure, în porţiunea aortei situată distal faţă de arterele renale, sîngele se deplasează în sens distal la începutul sistolei, cu o viteză care creşte rapid pentru a ajunge la un maxim de 60 cm/sec. înainte de atingerea presiunii sistolice maxime. Datorită inerţiei sîngelui şi elasticităţii aortei, creşterea fluxului total rămîne puţin în urma creşterii presiunii. O dată cu începutul diastolei, mişcarea sîngelui în aorta abdominală distală este inversată; fluxul spre inimă poate atinge o viteză de 25 cm/sec., iar curgerea centripetă totală poate fi egală cu 1/3 din curgerea centrifugă. Perioada de curgere centripetă este urmată de o perioadă în care nu are loc decît o mişcare redusă sau chiar nici o mişcare în sens distal.

Viteza şi volumul fluxului sanguin centrifug în timpul sistolei, aşa cum este de aşteptat, se reduc o dată cu creşterea rezistenţei periferice; fluxul în sens invers creşte în mod corespunzător. Prin micşorarea rezistenţei periferice creşte lungimea perioadei de curgere centrifugă şi descreşte perioada de curgere centripetă. Curgerea retrogradă în porţiunea distală a aortei pare să fie asociată cu ritmul de drenaj în arterele celiace, mezenterice şi renale, deoarece, în condiţiile studiului, sîngele s-a deplasat în sens centrifug în aceste vase în tot decursul diastolei. Deci viteza şi sensul fluxului în porţiunea distală a aortei în orice ciclu cardiac va reflecta rezistenţa opusă de vasele femurale, respectiv viscerale. Cu alte cuvinte, în timpul ciclului cardiac, caracteristicile curgerii sîngelui în diferitele segmente ale aortei variază în funcţie de rezistenţa opusă de fiecare din ramurile sale principale şi de unghiul lor de origine, aşa cum este de aşteptat în cazul unui rezervor elastic de capacitate mică.

Arteriolele şi rezistenţa periferică. În contrast cu pereţii rezervorului aortic, care sînt elastici şi răspund în mod pasiv la forţele interne ce acţionează asupra lor, pereţii arteriolelor sînt musculari şi activi. Modificările de lungime ale fibrelor musculare orientate transversal din tunica medie determină modificări rapide şi accentuate ale calibrelor acestor vase, care fac legătura între rezervorul arterial şi capilare. Astfel, acţionînd ca rezistenţe variabile, dispuse paralel între rezervor şi capilarele ţesutului, arteriolele reglează ritmul de ieşire a sîngelui din arterele mari şi implicit volumul de sînge din ele şi presiunea exercitată asupra acestuia. Pe de altă parte, ele reglează distribuţia sîngelui în ţesuturi şi panta gradientului de presiune dintre artere şi capilare.

Fibrele musculare din pereţii arteriolari au un tonus de bază, care este considerat a fi determinat de substanţele din sînge. Aceste fibre sînt deseori considerate a fi antagonistele ventriculului stîng, deoarece ventriculul împinge sîngele în artere, iar arteriolele limitează ritmul său de ieşire. În afară de aceasta, reglarea nervoasă a inimii şi a anumitor arteriole scoate la iveală fenomenul de inervaţie reciprocă; pe măsură ce se produc constricţia arteriolelor şi creşterea presiunii din aortă, ritmul cardiac descreşte, iar intensitatea bătăilor se micşorează. În schimb, dilataţia arteriolelor şi scăderea presiunii aortice duc la o creştere a ritmului cardiac. În plus, răspunsul la o acţiune nervoasă şi tonusul musculaturii arteriolare (şi deci calibrul vasului respectiv) sînt modificate de metaboliţii produşi local şi de hormonii circulanţi. Amănuntele acestei reglări sînt discutate în capitolul al 31-lea.

Un alt aspect important al organizării marii circulații îl constituie dispoziția sa sub forma unei serii de canale paralele, care fac legătura dintre porțiunile arteriale și venoase. Există circuite mari prin organe și regiuni individuale ale corpului (fig. 404) și circuite mai reduse prin țesuturile înseși; paralel cu acestea din urmă sînt dispuse șunturi sau scurtcircuite, adică capilare arteriovenoase și anastomoze arteriovenoase. Cînd sînt deschise, capilarele arteriovenoase permit sîngelui să înconjure unele porțiuni ale patului capilar (capitolul al 34-lea), iar anastomozele arteriovenoase oferă o cale alternativă mai scurtă, de rezistență scăzută, între părțile arteriale și cele venoase ale marii circulații. Astfel, modificările caracteristicilor

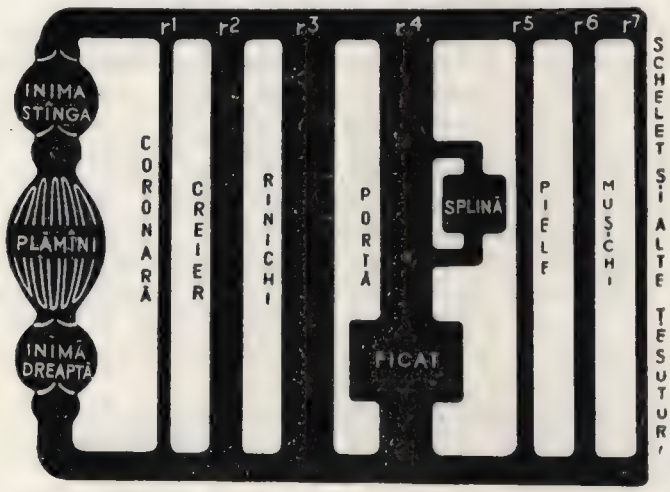


Fig. 404. — Diagramă ilustrînd canalele principale (r^1 pînă la r^7) care unesc porțiunile arteriale și venoase ale marii circulații.

fluxului sanguin pot fi determinate de modificări ale diametrului și lungimii canalelor principale.

Rezistența periferică — rezistența față de curgerea sîngelui în sistemul vascular — a fost definită ca raportul dintre forța de împingere sau diferența de presiune între două puncte ale sistemului, și volumul de sînge transferat de la un punct la altul pe unitatea de timp: a fost scoasă în evidență analogia cu rezistența dintr-un circuit electric, așa cum este descrisă de legea lui Ohm. Faptul că partea mai mare a acestei rezistențe este asigurată de vasele mai mici, de arteriole și capilare, poate fi dedus din observația că presiunea asupra sîngelui scade foarte puțin între rădăcina aortei și punctele de-a lungul marilor artere sau al ramurilor lor mai mici și că scăderea nu este decît foarte mică între venele mai mici și atriul drept. Prin eliminare, scăderea mai mare a presiunii trebuie să aibă loc în arteriole și capilare. Deoarece fluxul în aceste vase mici este de fapt egal, în linii mari, cu debitul cardiac în starea de echilibru, iar scăderea de presiune este accentuată, rezistența trebuie să fie mare. Scăderea de presiune raportată la lungimile relative ale fiecărei unități anatomice din

sistemul marii circulații — artere, arteriole, capilare și vene — este reprezentată schematic în fig. 405.

Din motive tehnice, măsurători reale ale scăderii de presiune în vasele mici — arteriole și capilare — au fost efectuate în numai cîteva părți ale circulației sistemice, și anume în vasele mezenterice și în cele ale pielii, dar rezultatele arată clar că cea mai mare scădere de presiune de-a lungul acestui circuit se produce în vasele sale mici. În arterele mezenterice mai mici, din vecinătatea intestinului, presiunea medie a sîngelui poate fi numai cu 3—4 mm Hg sub aceea a aortei. Presiunea scade brusc în arteriolele

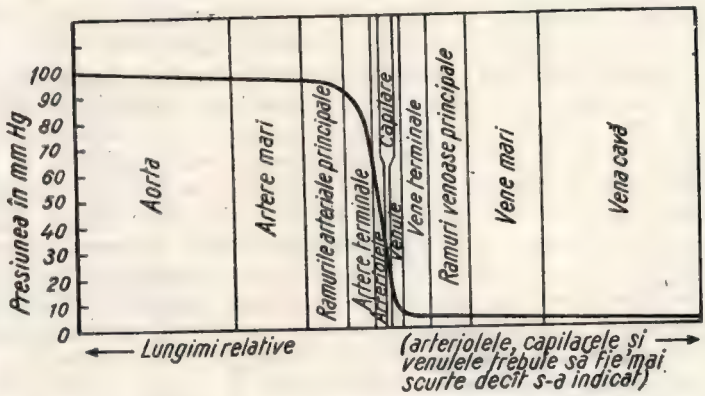


Fig. 405. — Presiunea în diferite formațiuni anatomice ale sistemului vascular în legătură cu lungimile lor relative. De notat că scăderea de presiune este în cea mai mare parte arteriolară. (Modificat după Green, în Glasser, *Medical physics*, Chicago, Year Book Publishers, 1944).

mezenterice — fiind cuprinsă între 25 și 35 mm Hg la extremitatea arteriolară a capilarelor — și progresiv în interiorul capilarelor. La extremitatea venoasă presiunea este cuprinsă între 10—15 mm; deci, o proporție de aproximativ 55% din scăderea de presiune are loc în arteriole și 25% în capilare. Restul de 20% din scăderea presiunii poate fi pus pe seama arterelor mai mari și a vaselor sistemului portal și ficatului. În patul vascular al extremităților, o proporție de 80—85% din scăderea de presiune între aortă și inima dreaptă are loc în arteriole și capilare.

Aceste proporții și presiunile din arteriole și capilare reprezintă valori medii; există variații de-a lungul circuitelor individuale, datorită stării variabile a vaselor mici. Aceste variații au o importanță primordială în reglarea valorii inițiale a presiunii din rezervorul aortic și în adaptarea fluxului capilar local la sarcina metabolică a țesuturilor respective. Modificările mici de lungime a fibrelor musculare netede ale arteriolelor produc variații destul de mari ale nivelului rezistenței; o reducere de 10% a lungimii fibrelor musculare individuale din jurul unei arteriole determină o creștere cu aproximativ 18,5% a rezistenței față de flux și reduce cu aproximativ 1/3 volumul de sînge care pătrunde în capilarele respective. Invers, dilatarea arteriolelor scade rezistența acelui segment și mărește presiunea la extremitatea arteriolară a capilarului; concomitent cu dilatarea capilarelor, presiunea de la extremitatea venoasă a capilarelor poate de asemenea

să crească, dar adesea cu o intensitate mai redusă. Deci, scăderea totală a presiunii în arteriole, capilare şi vene poate rămîne destul de constantă în ciuda variaţiilor gradientului de-a lungul canalelor individuale, deoarece factorii care reglează calibrul şi rezistenţa în fiecare din aceste segmente acţionează cu un anumit grad de independenţă, iar în unele cazuri modificările se pot produce în sensuri opuse. De exemplu, adrenalina poate determina dilatarea capilarelor, dar constricţia arteriolelor. Rolul variaţiilor de gradient de-a lungul capilarului în determinarea transferului de apă între compartimentele vasculare şi cele extravasculare, este discutat în capitolul al 34-lea.

De-a lungul canalelor individuale se pot produce şi se produc, fără vreo modificare a rezistenţei periferice totale, variaţii locale ale rezistenţei şi fluxului. Într-un astfel de sistem de circuite paralele, variaţia locală, dacă este limitată ca mărime, poate fi compensată de modificări îndreptate în sens opus în alte circuite. Cu privire la relaţia dintre rezistenţa periferică totală şi cea opusă de circuitele individuale, vezi capitolul al 29-lea. În circuitele din piele şi viscere au loc modificări compensatoare ale rezistenţei; prin răcirea mediului exterior, fluxul prin piele poate descreşte pe măsură ce se produce o creştere compensatoare în patul splanhnic. În mod similar, o creştere redusă a fluxului spre muşchiul scheletal poate fi însoţită de o descreştere a fluxului în regiunea splanhnică, fără vreo modificare concomitentă a debitului cardiac sau a presiunii arteriale medii.

Solicitări crescute, cum ar fi cele asociate cu un exerciţiu muscular mai greu, pot avea ca urmare o scădere de 5 ori a rezistenţei periferice totale, pe măsură ce arteriolele muşchilor se dilată. În aceste condiţii, valoarea presiunii care asigură un flux sanguin mărit dinspre rezervorul arterial este susţinută de un debit cardiac mărit, precum şi de o creştere a rezistenţei opuse de circuitele paralele ce duc la organele ale căror nevoi funcţionale pot fi reduse sau temporar suspendate.

Astfel, prin activitatea muşchilor lor circulari, arteriolele contribuie la îndeplinirea a două funcţii: 1) modificarea nivelului rezistenţei periferice şi implicit a presiunii sanguine şi 2) reglarea fluxului sanguin spre organele individuale prin modificări locale ale rezistenţei de-a lungul vaselor care duc la capilare. Modul în care activităţile arteriolelor din întreg corpul se integrează în efectuarea acestor două funcţii este discutat amănunţit la capitolul al 31-lea.

Presiunea arterială

Evaluată în starea de repaus sau preferabil în condiţii bazale, presiunea sanguină din marile artere reprezintă unul din indicatorii cei mai concludenţi ai dinamicii circulaţiei. Ca atare, această presiune este determinată ca o măsurătoare de rutină în cadrul oricărui examen fizic complet şi este de obicei înregistrată în experienţele de laborator efectuate pe aparatul cardiovascular. Raţionamentul cu privire la aprecierea clinică a presiunii sanguine este următorul: întrucît presiunea prevalentă din atriul drept poate fi considerată zero, relaţiile presiune-flux din marea circulaţie pot fi exprimate prin ecuaţia $P = F \times R$, în care P este presiunea sanguină din rezervorul arterial, F debitul cardiac, iar R rezistenţa periferică. În starea de repaus sau bazală F este minim, dat fiind că este determinat de ritmul

metabolic. Ca atare, medicul apreciază presiunea asupra sîngelui din rezervorul arterial ca un indicator al rezistenței opuse de arteriole fluxului sanguin necesar pentru satisfacerea nevoilor metabolice de bază ale țesuturilor. Cu alte cuvinte, el obține un indicator al lucrului cardiac necesar pentru asigurarea acestui flux sanguin minim.

Metodă directă pentru evaluarea presiunii sanguine arteriale. Presiunea exercitată asupra sîngelui din aortă la animalele de laborator, în condiții experimentale, se măsoară de obicei direct, adică cu ajutorul unui manometru cu mercur conectat printr-o canulă cu lumenul unei artere, fie carotidă, fie femurală (fig. 406). Tubul de legătură duce la un robinet de dirijare pe trei căi și de acolo la canulă, care este în așa

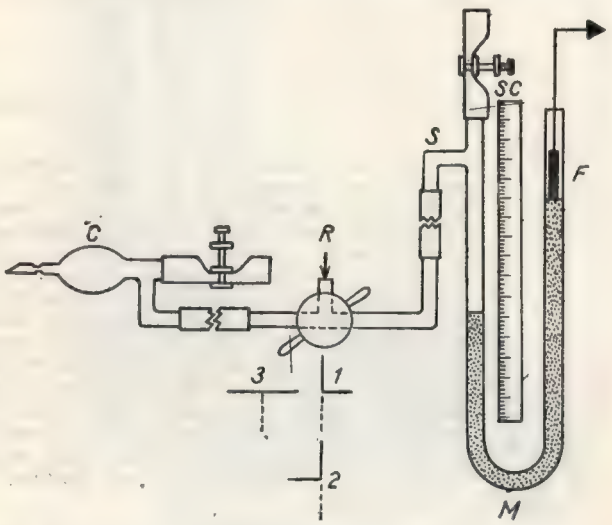


Fig. 406. — Manometru cu mercur pentru înregistrare și conexiunile sale. M — manometru cu flotor *(F)* și înregistrator. Nivelurile de mercur sînt citite pe scară *(SC). S* — tubul lateral al manometrului, conectat printr-un tub de cauciuc cu robinetul cu dirijare pe trei căi, care se află în *R. R* — rezervorul cu soluția de citrat, aproximativ 6 picioare deasupra nivelului manometrului. Sînt prezentate trei poziții ale robinetului: *1* — pentru creșterea presiunii în manometru; *2* — pentru înlăturarea canulei și *3* — pentru înregistrare. *C* — canula conectată la robinet cu ajutorul unui tub de cauciuc.

fel construită încît se pot înlătura cu ușurință cheaguri de dimensiuni reduse. Tubul care conectează canula arterială cu una din ramurile manometrului în formă de U este umplut cu un anticoagulant, citrat sau bicarbonat de sodiu. Cealaltă ramură a manometrului în U, deschisă în aer, este prevăzută cu un vîrf inscriptor. Presiunea sanguină din arteră tinde să deplaseze mercurul dintr-o ramură a manometrului și este contrabalansată de presiunea atmosferică exercitată asupra celeilalte ramuri. Deplasarea netă, excesul de presiune arterială față de cea atmosferică, este indicată de diferența dintre înălțimile celor două coloane de mercur și servește ca o măsură pentru presiunea sanguină, în milimetri de mercur. Diferența poate fi citită fie direct de pe scară, fie din înregistrarea kimografică permanentă (fig. 407). Pentru a găsi înălțimea coloanei de sînge care va fi suportată de presiunea sîngelui, presiunile înregistrate în mm Hg trebuie înmulțite cu 12,8, deoarece mercurul este de 12,8 ori mai greu decît sîngele.

Dacă manometrul este conectat cu artera printr-o canulă în formă de T, astfel încît curgerea în vas să nu fie întreruptă, coloana de mercur

va fi susţinută de presiunea laterală exercitată asupra sîngelui în acel punct. Pe de altă parte, dacă manometrul este conectat cu artera în aşa fel încît vasul este ocluzionat, presiunea care susţine coloana de mercur este „presiunea terminală" — presiunea laterală plus presiunea datorită încetinirii sîngelui şi transformării energiei sale cinetice în energie potenţială. Pentru importanţa presiunii terminale şi a celei laterale, vezi capitolul al 29-lea.

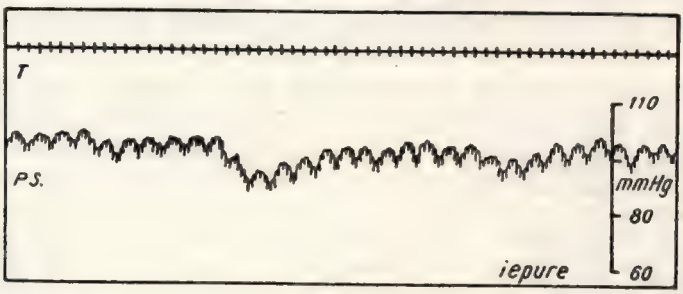


Fig. 407. — Înregistrare tipică a presiunii sanguine obţinută cu un manometru cu mercur. T — scara timpului; liniile verticale sînt la intervale de 1 sec. *PS* — presiunea înregistrată; presiunea arterială reală este distanţa de la linia de bază — linia presiunii zero — pînă la trasare, înmulţit cu 2. Valorile pentru această experienţă sînt date în dreapta. Sînt indicate trei influenţe asupra presiunii sanguine. Ancoşele scurte reprezintă efectele bătăilor inimii; vîrfurile mai lungi reprezintă efectele respiraţiei; undele progresive prelungite arată efectele modificărilor vasomotorii. Înălţimile relative ale vîrfurilor cauzate de bătăile inimii şi respiraţie reprezintă inversul creşterilor relative reale ale presiunii; în virtutea inerţiei, mercurul nu poate urmări suficient de rapid modificările care au loc în timpul sistolei.

Înregistrarea presiunii sanguine (fig. 407) obţinută cu ajutorul manometrului cu mercur conectat direct cu lumenul arterial scoate de obicei la iveală două tipuri de variaţii: unde mici asociate cu contracţia inimii şi variaţii mai mari asociate cu ciclul respirator. Din cauza inerţiei coloanei grele de lichid, undele din înregistrările obţinute cu manometrul cu mercur nu reproduc cu exactitate variaţiile mici, rapide, ale presiunii sanguine. De obicei valoarea maximă este prea scăzută, iar cea minimă este prea ridicată; o încetinire a inimii poate mări amplitudinea fiecărei excursii a pulsului din motive pur fizice. Variaţiile mai mari de presiune sînt totuşi înregistrate exact. De fapt, înregistrarea redă de obicei cu o bună aproximaţie presiunea sanguină medie (vezi mai jos). De aceea, manometrele cu mercur sînt foarte utile pentru înregistrarea variaţiilor considerabile, asociate cu modificări ale ritmului cu care sîngele părăseşte rezervorul arterial, adică cu vasoconstricţia şi vasodilataţia. Manometrele cu mercur prezintă o serie de deficienţe practice (inconvenientul înregistrării pe hîrtie afumată, portabilitatea redusă, pătrunderea de anticoagulante în fluxul sanguin etc.). Pentru scopuri de cercetări şi didactice, astfel de manometre sînt prevăzute cu peniţe înregistratoare activate de diferiţi transductori electromecanici.

În cazurile în care există nevoia unor înregistrări precise ale variaţiilor rapide de presiune asociate cu ciclul cardiac — presiunea pulsului — este esenţială folosirea manometrelor cu perioada de inerţie redusă. În esenţă, manometrele de acest tip constau dintr-un tub, unul din capetele căruia poate fi inserat în arteră, în timp ce celălalt capăt este închis de o membrană flexibilă prevăzută cu o oglindă. Modificările de presiune din vas deformează

membrana, mişcînd oglinda în aşa fel încît va deflecta o rază luminoasă pînă la un grad care este proporţional cu modificările de presiune. Înregistrări permanente ale deflexiunilor pot fi obţinute lăsînd lumina să cadă pe o bandă mobilă de hîrtie fotosensibilă.

O metodă indirectă sau clinică pentru evaluarea presiunii sanguine arteriale. În această metodă, greutatea unei coloane de mercur — sau altă forţă — necesară pentru a suprima pulsaţiile dintr-o arteră, este utilizată ca o măsură a presiunii exercitate asupra sîn-

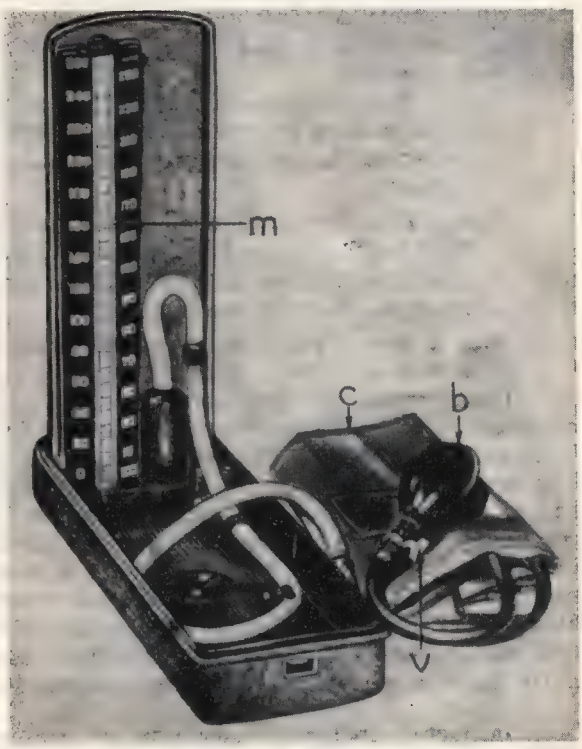


Fig. 408. — Sfigmomanometru modern. m — coloana de mercur şi scala; *b* — bulbul de presiune; *v* — supapa; *c* — manşeta. (Fotografie prin amabilitatea lui W. A. Baum Co, Inc., New York).

gelui. Instrumentul universal utilizat pentru acest scop este sfigmomanometrul (*sphygmos* = puls), din care există multe modele diferite. În esenţă, instrumentul constă (fig. 408) dintr-o manşetă de cauciuc (*c*), care se poate umfla şi este acoperită cu pînză. Aceasta se adaptează uşor în jurul braţului, fiind menţinută în poziţia respectivă prin legare cu o bandă. Manşeta de cauciuc comunică cu un manometru cu mercur (*m*) şi poate fi umflată cu ajutorul unei pere de cauciuc (*b*). Pe tubul care leagă para de manşetă există o supapă (*v*) care poate fi deschisă gradat, pentru ca aerul să iasă din manşetă şi presiunea din interiorul acesteia să scadă.

Pentru a determina presiunea sanguină prin metoda auscultaţiei, manşeta este aplicată în poziţia necesară în jurul braţului, iar presiunea din manşetă este crescută pînă la un punct care depăşeşte presiunea sanguină sistolică. Lumenul vasului este astfel complet obliterat. Apoi se aplică un stetoscop pe partea brahială imediat dedesubtul marginii inferioare a manşetei, iar supapa se deschide încet pentru ca presiunea să scadă. În mo-

mentul în care presiunea din manşetă scade pînă la un punct la care o undă pulsatilă poate trece prin artera comprimată, se aude prin stetoscop un zgomot distinct ca o lovitură, la fiecare bătaie a pulsului. Nivelul manometrului cu mercur din acest moment indică presiunea sistolică. Pe măsură ce presiunea din manşetă scade, natura şi intensitatea zgomotelor auzite prin stetoscop se modifică. Cauzele fizice ale acestor zgomote au fost arătate în capitolul al 29-lea.

La individul normal, modificările zgomotelor cardiace auzite pe măsură ce presiunea din manometru scade, se produc în patru faze şi sînt cunoscute sub numele de zgomotele lui Korotkov, după medicul care le-a descris pentru prima dată în anul 1905. Sunetele din fazele succesive sînt descrise după cum urmează :

Faza I. Apariţia bruscă a unui zgomot clar, ascuţit, ca o lovitură care se intensifică în cursul primei scăderi cu 10 mm a presiunii. Citirea pe scară în momentul primei sale apariţii corespunde presiunii sistolice.

Faza a II-a. Zgomotul devine mai slab, ca un murmur, în timpul scăderii următoare cu 15 mm a presiunii.

Faza a III-a. Zgomotul se intensifică din nou în timpul scăderii următoare cu 15 mm a presiunii.

Faza a IV-a. Zgomotul îşi reduce brusc intensitatea şi devine asurzit. Citirea pe scară în acest moment corespunde presiunii diastolice.

Dacă presiunea din manşetă scade şi mai mult, zgomotele dispar complet. Au existat controverse cu privire la faptul dacă presiunea diastolică reală coincide cu scăderea abruptă a intensităţii zgomotului în faza a IV-a sau cu completa sa dispariţie. Asurzirea bruscă şi dispariţia completă se pot produce la două presiuni net diferite, în care caz presiunea diastolică corespunde mai curînd asurzirii bruşte decît dispariţiei. Încercarea de a înregistra presiunile la care fiecare fază auscultatorie trece în cea următoare prezintă o valoare practică neînsemnată. Este de obicei suficient să stabilim presiunea sistolică şi cea diastolică. Presiunea sistolică şi cea diastolică sînt în mod convenţional înregistrate ca 120/70, 130/90 şi aşa mai departe, presiunea sistolică fiind primul număr.

În metoda palpatorie, manşeta de presiune este aplicată în jurul braţului aşa cum s-a arătat mai înainte, iar presiunea din interior este ridicată pînă la dispariţia pulsului radial, care se percepe la articulaţia pumnului. Presiunea se scade apoi încet prin deschiderea supapei; punctul în care reapare pulsul radial este considerat drept presiune sistolică. Metoda nu este exactă, iar adevărata presiune este de obicei cu 5—10 mm mai mare decît aceea la care reapare pulsul. În afară de aceasta, presiunea diastolică nu poate fi măsurată prin metoda palpatorie. În practica curentă însă se determină întîi cu aproximaţie presiunea sistolică prin metoda palpatorie şi apoi se recurge la stetoscop pentru determinarea presiunii sistolice şi a celei diastolice.

Presiunea sîngelui arterial la om. Presiunea sanguină din arterele mari este menţinută la un nivel care asigură un flux sanguin corespunzător necesităţilor metabolice ale ţesuturilor corpului. Astfel, în hipertensiunea esenţială — o stare caracterizată printr-o presiune arterială anormal crescută la persoane care nu prezintă vreo afecţiune inflamatoare renală, o obstrucţie urinară sau alte cauze cunoscute ca generatoare de presiune arterială ridicată —, nici necesităţile de oxigen ale corpului şi nici debitul cardiac nu se modifică în mod accentuat, deşi presiunea sistolică poate

crește pînă la 200—300 mm Hg, iar cea diastolică la 140 mm Hg. Cu alte cuvinte, fluxul sanguin este determinat de necesitățile țesuturilor, iar nivelul presiunii se reglează pentru a asigura fluxul chiar dacă rezistența periferică poate atinge limite anormale. Nivelul presiunii din aortă este deci un indice al lucrului cardiac necesar pentru a asigura fluxul esențial minim. Deoarece mulți factori — vîrstă, sex, rasă, ereditate, excitație, activitate, somn și boală — modifică necesitățile țesuturilor și implicit dinamica inimii și a arteriolelor, nu este surprinzător că limitele de variație considerate normale pentru om nu au fost stabilite cu precizie. Există totuși date care arată valorile mai obișnuite asociate cu o funcționare normală a corpului.

La naștere, presiunea arterială este cuprinsă între 20—60 mm Hg. La sfîrșitul primei luni se ridică la 70—80 mm Hg și apoi crește în mod constant pînă la aproximativ 120 mm (presiunea sistolică) și 80 mm (cea diastolică) la bărbații tineri, în repaus. Influența vîrstei asupra presiunii sistolice, diastolice și a pulsului este ilustrată în fig. 409, bazată pe datele lui Hunter obținute prin studierea valorilor medii la subiecți americani sănătoși. Graficul ilustrează creșterea accentuată a presiunii sistolice în perioada pubertății. După vîrsta de 20 de ani, atît presiunea sistolică, cît și cea diastolică, cresc în mod constant pe măsură ce trec anii. La fete, creșterea presiunii sistolice la pubertate este mai puțin marcată și deseori urmată de o descreștere pînă la aproximativ al 18-lea an de viață. Începînd de la această vîrstă are loc o creștere constantă pe măsura trecerii anilor, deși valorile absolute sînt cu aproximativ 10 mm mai reduse decît la bărbați. După menopauză, presiunea sistolică tinde să fie puțin mai ridicată decît la bărbați.

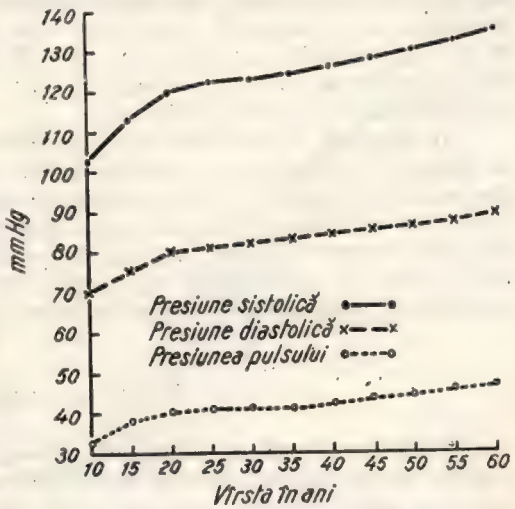


Fig. 409. — Grafic ilustrînd modificările de presiune arterială diastolică și sistolică care au loc paralel cu vîrsta.

În stările emoționale, de exemplu în caz de teamă, surescitare, supărare, presiunea arterială crește, și anume cea sistolică mai mult decît cea diastolică. Creșterea se datorează fie unei măriri a debitului cardiac, fie unei constricții arteriolare, fie ambilor factori; la rîndul lor, ambele situații se pot explica în parte printr-o secreție crescută de adrenalină de către glandele suprarenale (vezi capitolul al 34-lea). Pe de altă parte, în timpul unui somn odihnitor presiunea sistolică scade cu 10—30 mm.

În cursul unui exercițiu, cresc atît presiunea sistolică, cît și cea diastolică, dar în special prima. Într-o măsură oarecare, creșterea este de aceeași natură ca aceea care se produce în cazul unei surescitări, deoarece poate apărea chiar dacă individul se gîndește doar că face un efort. Creșterea maximă a presiunii este aproximativ proporțională cu greutatea exercițiului, debitul cardiac fiind aproximativ proporțional cu consumul de oxigen al

individului în timpul exercițiului. Cînd exercițiul încetează, se produce o scădere bruscă a presiunii sistolice, probabil datorită relaxării mușchilor abdominali. Această scădere este urmată de o creștere secundară, aproximativ proporțională cu exercițiul, care continuă timp de cîteva minute. Creșterile presiunii arteriale sînt însoțite de o creștere generală a fluxului sanguin și a aprovizionării cu oxigen a țesuturilor active.

Efectele gravitației asupra presiunii arteriale. Presiunea sîngelui arterial la om este măsurată de obicei la artera brahială. Deși această arteră a fost aleasă în mod convențional, întîmplarea face ca ea să fie situată la nivelul inimii cînd brațul atîrnă lateral. La orice nivel dedesubtul aceluia al inimii, greutatea coloanei de sînge din vas acționează în același sens ca și presiunea sanguină arterială. În cazul unui nivel deasupra aceluia al inimii, greutatea coloanei se opune presiunii arteriale. De exemplu, în ortostatism, presiunea este mai mare în artera femurală decît în artera brahială, iar diferența (50—60 mm Hg) este aceeași ca presiunea dintr-o coloană de sînge imaginară care se întinde de la o arteră la alta În clinostatism, diferența dispare.

În arterele de deasupra nivelului inimii, diferența de presiune care este de așteptat sub acțiunea gravitației nu se observă de obicei; activitatea mecanismelor care mențin presiunea sanguină din artere este astfel reglată (capitolul al 31-lea) încît presiunea din regiunea sinuzală — rădăcina arterei carotide interne — este suficientă pentru a asigura o circulație adecvată prin creier. În concordanță cu aceasta, în ortostatism presiunea brahială sau carotidiană egalează sau depășește presiunile respective în clinostatism.

Pulsul arterial

Cînd ventriculii se contractă, aruncînd un volum de sînge în aortă, se produc două procese diferite în circulația sistemică. Unul din acestea este curgerea unei coloane lungi de sînge de-a lungul arborelui arterial, astfel încît o particulă curge cu o viteză de 0,20—0,60 m/sec. în artere și mult mai încet în vasele mai mici. Cel de-al doilea proces este o expansiune a peretelui vascular, care are loc mai întîi în segmentul proximal al aortei și se propagă apoi de-a lungul vaselor sanguine periferice, ca rezultat al unei unde de presiune transmise în sînge. Această undă este numită *unda pulsatilă* și este decelată în orice punct de-a lungul arborelui arterial, constituind ceea ce denumim pulsul.

Viteza undei pulsatile poate fi de 4—5 m/sec., depășind aproximativ de 10 ori viteza fluxului sanguin. Unda de presiune pulsatilă este asemănătoare „undei" ce trece printr-o vergea de metal care a fost lovită ușor, sau reacției în lanț care se produce cînd prima bilă dintr-un șir a fost lovită în jocul de biliard. „Unda de ciocnire" se propagă rapid prin șirul de bile, care nu se mișcă decît foarte puțin. Din această descriere rezultă că pulsul poate fi măsurat, fie ca o expansiune a arterelor, fie ca o presiune. Pentru scopuri experimentale și clinice, se măsoară mai curînd presiunea decît expansiunea, deși practica clinică a palpării pulsului radial cu vîrful degetului decelează expansiunea arterei la fiecare bătaie a inimii. Dacă vasele sînt normale există o relație clinică între expansiune și unda de presiune.

Înregistrarea presiunii. Cînd se foloseau manometrele optice era necesară multă îndemînare și ingeniozitate pentru măsurarea modificărilor

rapide de presiune pe care le implică pulsul. Cel mai bun din aceste instrumente era prevăzut cu o membrană foarte rigidă şi prezenta şi alte caracteristici necesare pentru reducerea distanţei prin care trebuia să se deplaseze masa sanguină. O oglindă instalată pe această membrană înregistra optic aceste mişcări, făcînd posibilă reducerea în continuare a masei, ceea ce denaturează înregistrarea presiunii. Toate aceste probleme au devenit mai puţin stringente o dată cu introducerea dispozitivelor electronice de înregistrare şi amplificare. În prezent se utilizează pe scară largă transductori de capacitate.

Caracteristicile undei pulsatile. *Viteza.* Aplicînd în diferite puncte ale unei artere două dispozitive pentru înregistrarea pulsaţiei de suprafaţă, se poate măsura viteza cu care se propagă o undă pulsatilă spre periferie. Această viteză variază între 5 şi 9 m/sec. la omul normal. Ea este în

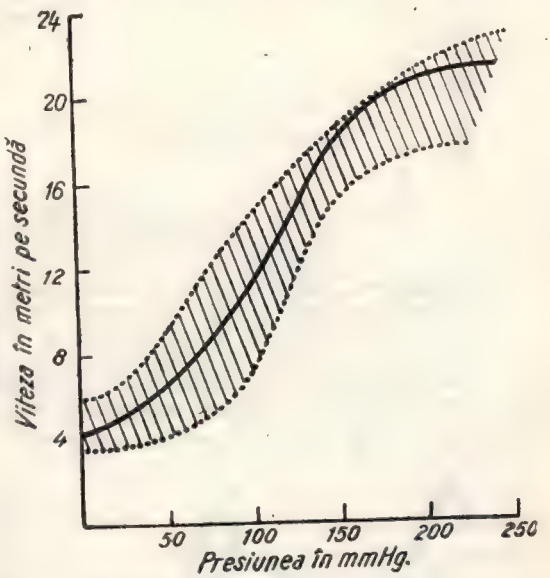


Fig. 410. — Grafic ilustrînd legătura dintre presiunea internă în segmentele arterei carotide umane „normale" izolate şi viteza undei pulsatile. Regiunea haşurată reprezintă limitele variaţiilor la 8 subiecţi normali; linia continuă reprezintă rezultatele obţinute la un subiect. (Pe baza datelor lui Bramwell şi colab., *Heart*, 1923, *10*: 289).

primul rînd în funcţie de elasticitatea arterelor: cu cît pereţii arteriali sînt mai rigizi, cu atît este mai mare viteza. Rigiditatea peretelui arterial creşte paralel cu presiunea internă. În concordanţă cu aceasta, Bramwell şi colab [3] au constatat că, paralel cu creşterea presiunii interne în segmentele arteriale de la 100 la 150 mm Hg viteza undei pulsatile a crescut de la o medie de aproximativ 9 m/sec. la aproximativ 16 m/sec. (fig. 410). Este deci evident că presiunea diastolică are o mare influenţă asupra vitezei pulsului. În afară de aceasta, prin creşterea rigidităţii pereţilor arteriali odată cu vîrsta, se măreşte viteza undei pulsatile. Într-o serie de măsurători efectuate pe indivizi de diferite vîrste, viteza medie a fost de numai 5,2 m/sec. la un copil în vîrstă de 5 ani, dar a crescut la 8,55 m/sec. la o persoană în vîrstă de 80 de ani (fig. 411) [4].

Forma undei pulsatile. Unda pulsatilă este împărţită într-o porţiune sistolică şi o porţiune diastolică printr-o mică crestătură — incizură — care marchează închiderea valvulelor semilunare între ventriculul stîng

și aortă (fig. 412). O dată cu începutul fazei izometrice de relaxare ventriculară, sîngele se deplasează spre inimă, iar valvulele semilunare se destind; concomitent presiunea scade brusc, determinînd apariția incizurii și a unor postvibrații ale valvulelor aortice și coloanei de sînge. Postvibrația, care fuzionează cu o undă reflectată (vezi mai jos), dă naștere undei dicrote.

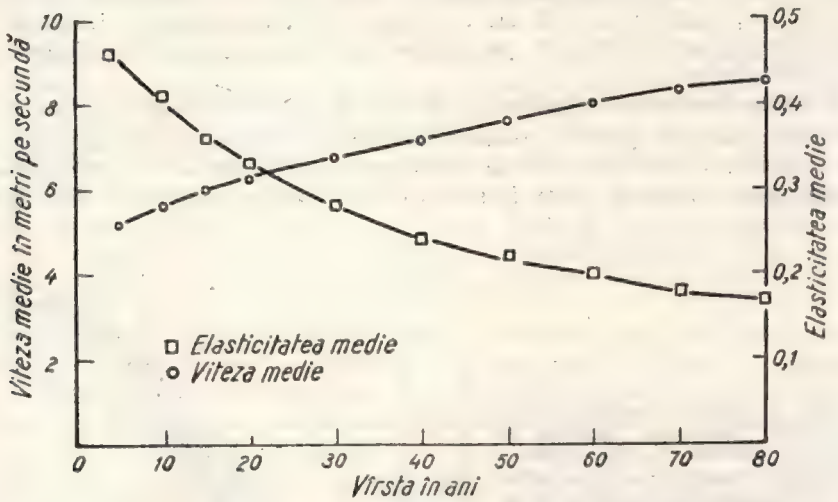


Fig. 411. — Grafic ilustrînd modificările de viteză ale undei pulsatile și de elasticitate medie a arterelor, în funcție de înaintarea în vîrstă. (Pe baza datelor lui Bramwell și colab., *Heart*, 1923, *10: 233*).

Formarea porțiunii sistolice a pulsului este determinată de trei variabile: 1) ritmul și volumul descărcării ventriculare; 2) viteza undei pulsatile (adică rigiditatea pereților sistemului arterial) și 3) ritmul cu care

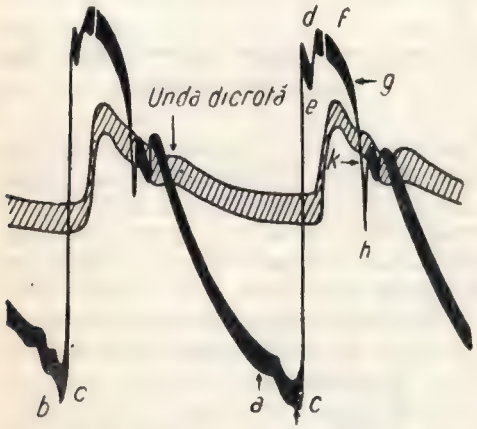


Fig. 412. — Înregistrare fotografică a pulsului subclavicular (central) și radial (periferic). La pulsul subclavicular, *a*, *b* reprezintă unda care se datorește sistolei atriale; *b*, *c* — unda mică datorită creșterii presiunii în ventricul înainte de deschiderea valvulelor semilunare: *c*, *d* marchează începutul aruncării sîngelui în aortă; *d*, *e* reprezintă o undă care se datorește vibrației coloanei de sînge. În *g*, presiunea scade brusc la începutul diastolei sau relaxării ventriculului, dînd naștere undei negative sau incizurii *h*; *k* — vibrații corespunzătoare închiderii valvulelor semilunare și celui de-al doilea zgomot cardiac. (După Wiggers).

sîngele se deplasează din rezervorul arterial în capilare (adică starea arteriolelor).

O dată cu creșterea debitului sistolic, unda pulsatilă (inițial rotunjită) sau ia o formă în platou, dacă pereții vasului sînt rigizi, sau, dacă pereții sînt suficient de distensibili, crește neîntrerupt în toată perioada sistolei. O

creştere a rezistenţei periferice şi o reducere a ritmului cu care sîngele părăseşte sistemul arterial au ca urmare creşterea mai abruptă a presiunii în timpul sistolei. Pe de altă parte, o dată cu descreşterea rezistenţei periferice — alţi factori rămînînd nemodificaţi — ritmul de creştere a presiunii tinde să diminueze.

Porţiunea diastolică a undei pulsatile urmează după încetarea expulziei sîngelui din ventricul. Forma sa este determinată de ritmul cu care sîngele se deplasează din sistemul arterial în capilare, care la rîndul său, este în funcţie de: 1) rezistenţa periferică sau starea arteriolelor şi 2) reculul elastic al arterelor. De obicei forma este aceea a unei curbe line, care la început coboară rapid, apoi încet pe măsură ce presiunea scade.

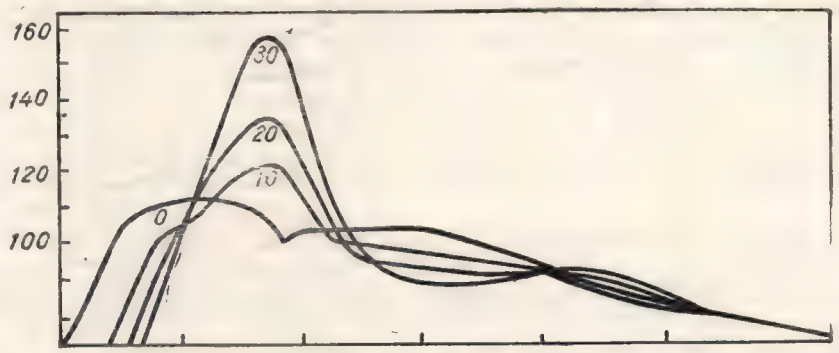


Fig. 413. — Conturul pulsului arterial în diferite părţi ale aortei. Curba 0, pulsul de lîngă rădăcina aortei; curbele 10, 20 şi 30, pulsul la 10, 20 şi 30 cm mai jos în aortă.

Deformarea undei pulsatile în tranzit. Pe măsură ce unda pulsatilă trece prin arterele mari, forma sa se modifică aşa cum s-a arătat în fig. 413. Presiunea sistolică atinge vîrfuri din ce în ce mai înalte şi de durată mai scurtă, pe măsură ce unda se propagă în jos spre artere. Acest fenomen a fost pus pe seama reflectării undei pulsatile înapoi de la periferie. Această a doua undă este reflectată din nou de la valvulele semilunare închise. În acest fel, cu fiecare bătaie a pulsului ia naştere un sistem foarte complex de unde reflectate.

Cel mai important sistem de unde reflectate este cel din aortă. La cîine, acelaşi sistem se întinde periferic pînă la artera safenă. La om însă, arterele gambelor au un sistem de unde reflectate care este separat de acela din aortă şi s-a acordat o mare importanţă diferenţelor dintre *pulsul central*, înregistrat la aortă şi la alte artere din regiunea inimii, şi *pulsul periferic*, înregistrat, de exemplu, la artera radială [8]. La punctul de origine al ramurii, pulsul periferic are aceeaşi formă fundamentală ca şi pulsul aortic. Peste această formă fundamentală sînt suprapuse unde de reflectare care rezultă din reflectarea undei pulsatile de către arteriolele terminale ale arterei respective. Timpul de propagare prin artera carotidă este relativ scurt, prin artera brahială ceva mai lung, iar prin sistemul arterial al gambei la om şi mai lung. În fiecare caz, perioada naturală a undei reflectate reprezintă aproximativ de două ori timpul de propagare.

Natura pulsului în condiții fiziologice și patologice. Prin palparea pulsului, medicul poate determina cu ușurință ritmul cardiac (printr-o simplă numărare) și poate preciza dacă ritmul este regulat sau neregulat. El poate de asemenea stabili dacă pulsul este accelerat sau redus, dacă unda crește și scade rapid (pulsul Corrigan din insuficiența aortică) sau dacă o fază ori alta este anormal de lungă. Un observator experimentat capătă o mare rutină în a recunoaște prin simpla palpare modificările de formă ale undei pulsatile. Comprimînd artera, el poate evalua rapid dacă presiunea sanguină este crescută sau redusă. Înregistrarea cu ajutorul instrumentelor

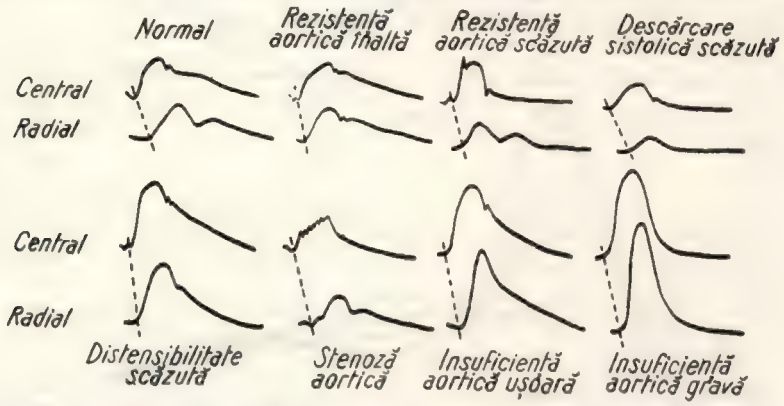


Fig. 414. — Înregistrări care ilustrează conturul și amplitudinea pulsului subclavicular și radial în condiții diferite. (După Wiggers, *Circulatory dinamics, physiologic studies*, New York, Grune & Stratton, 1952).

ne asigură informații suplimentare, dar astfel de procedee nu sînt de obicei utilizate în clinică.

Variațiile și anomaliile tipului de expulzie a sîngelui din ventricul și influența lor asupra rădăcinii aortei sînt cu ușurință decelate în înregistrări ale presiunii centrale a sîngelui (fig. 414). Cînd inima expulzează un volum normal, în prezența unei rezistențe crescute ca urmare a vasoconstricției, creșterea abruptă inițială a conturului presiunii este urmată de o coborîre mai ușoară, care se termină cu incizura. Expulzia unui volum ventricular normal, în prezența unei rezistențe aortice scăzute asociate cu vasodilatația, determină creșterea inițială ascuțită a presiunii, care continuă pînă la un vîrf și reflectă momentul pătrunderii sîngelui în sistemul arterial ușor distensibil. În aceste condiții, în perioada sistolică fluxul spre exterior este mare, iar scăderea presiunii la nivelul incizurii este abruptă. În cazul unui debit sistolic scăzut, modificarea de presiune în timpul sistolei descrie un arc ușor, deoarece frecvența expulziei nu depășește decît puțin ritmul cu care se efectuează drenajul de la rezervorul arterial. Curba aplatizată după incizură arată o mișcare lentă a sîngelui din sistemul arterial în capilare. În stenoza aortică, panta creșterii inițiale a presiunii în timpul sistolei reflectă ritmul scăzut de pătrundere a conținutului ventricular în aortă, iar vîrful întîrziat reprezintă o dovadă în plus a perioadei mai prelungite de descărcare ventriculară susținută. În sfîrșit, o creștere și o scădere abruptă

a conturului presiunii, asociată cu pulsul periferic Corrigan, denotă o insuficiență a valvulelor aortice.

Necesitatea existenței unei metode practice pentru determinarea debitului cardiac la fiecare pulsație, în vederea utilizării acestor date în studii clinice și de laborator, a fost cauza multor cercetări privind posibilitatea ca conturul presiunii pulsului înregistrat central să constituie baza pentru un indice al bătăilor cardiace. Deși rezultatele obținute pînă în prezent nu sînt pe deplin satisfăcătoare, perfecționări ulterioare vor putea face metoda aplicabilă [1, 9, 11, 12, 13, 14].

Presiunea venoasă

Transportul sîngelui prin venele circulației sistemice spre inimă. Pe măsură ce sîngele părăsește capilarele, el intră în vene, care reprezintă un sistem de vase sanguine convergente ce servesc atît pentru transport, cît și ca un rezervor cu presiune scăzută și cu o capacitate mare. Din acest rezervor, sîngele este transportat spre inima dreaptă. Distensibilitatea acestui organ reprezintă rezistența față de fluxul de la rezervorul venos, iar ritmul cu care sîngele părăsește rezervorul pentru a intra în inima dreaptă determină debitul cardiac.

Pereții venelor sînt adecvați pentru această funcție de depozitare la o presiune scăzută. Ei sînt subțiri, elastici și, cu excepția sistemului portal, prevăzuți cu un număr redus de fibre musculare. Pereții subțiri și flasci ai unei vene goale sînt aplatizați, dar duc la creșteri foarte mici ale presiunii interne. O creștere cu cîțiva mm H_2O poate mări capacitatea lumenului de trei ori; o creștere cu 130 mm H_2O poate mări capacitatea de aproximativ șase ori. Dincolo de acest nivel, creșterea capacității lumenului în raport cu unitatea de creștere a presiunii scade rapid. Variațiilor de capacitate care rezultă în urma fluctuațiilor de presiune redusă li se opun elementele musculare ale pereților; aceste elemente răspund la stimuli nervoși, hormonali și chimici. Forța dezvoltată de mușchii netezi este foarte limitată. Cu excepția regiunilor în care forțele hidrostatice sînt pronunțate, rezistența opusă acțiunii lor este mică, deoarece capacitatea ventriculului drept crește pasiv, paralel cu creșterile foarte mici ale presiunii. Întoarcerea venoasă crescută în această cavitate, ca urmare a capacității scăzute a rezervorului venos, este transferată circulației pulmonare printr-o creștere a debitului sistolic și a ritmului. Astfel, capacitatea variabilă a principalelor componente ale rezervorului venos — sistemul portal cu anexele sale, splina și plexul venos din piele — servește la reglarea debitului cardiac prin controlarea volumului sanguin care ajunge la inima dreaptă pe unitatea de timp.

Cînd sistemul marii circulații este în echilibru, ritmul de întoarcere la inima dreaptă a sîngelui care vine de la rezervorul venos este identic cu ritmul de pătrundere a sîngelui care vine din capilare, iar volumul sanguin în fiecare segment al rețelei vasculare — aortă, artere, capilare și vene — este relativ constant.

O creștere a capacității patului vascular, ca urmare a unei creșteri a numărului de capilare deschise dintr-un țesut activ poate fi echilibrată printr-o reducere a capacității rezervorului venos. Invers, o reducere a capacității segmentului capilar al circulației sistemice poate fi echilibrată printr-o creștere a volumului sanguin din vene. Deci, venele au un rol important în reglarea distribuirii sîngelui și acționează împreună cu arterele și capilarele.

La omul în repaus, indiferent dacă este în clinostatism, în poziție șezîndă sau în ortostatism, sîngele se întoarce din venule în partea dreaptă a inimii prin presiunea din rezervorul arterial, deși gradientul de presiune dintre venule și atriul drept și fluxul poate fi modificat de o serie de factori secundari, și anume de acțiunea mușchilor respiratori, de elasticitatea pulmonară, de forța gravitației, de acțiunea mușchilor scheletali și viscerali, de valvulele venelor și, în sfîrșit, de acțiunea inimii drepte (fig. 415). La individul în clinostatism, într-o stare de relaxare maximă, presiunea datorită acțiunii ventriculului stîng este de 80—245 mm H_2O (media fiind

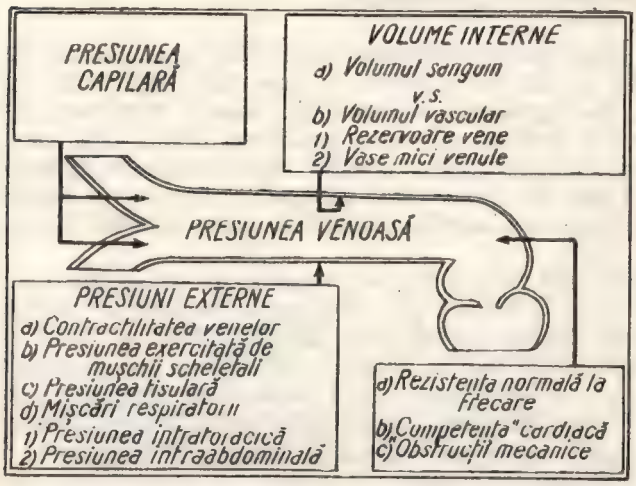


Fig. 415. — Reprezentarea schematică a factorilor care participă la menținerea presiunii venoase. (După Landis și Hortenstein, *Physiol. Rev.*, 1950, *30:* 1).

aproximativ 150 mm H_2O sau 11 mm Hg) la extremitățile venoase ale capilarelor și de 5 mm H_2O în venele mari la intrarea lor în atriul drept. Acest gradient de presiune este adecvat pentru a împinge fluxul sanguin înapoi spre inimă, dar poate deveni mai abrupt: 1) prin dilatația arteriolară însoțită de o venoconstricție sau fără o venodilatație accentuată, mărind astfel presiunea din capilarele venoase și din venule și 2) printr-o creștere a ritmului cu care inima dreaptă transferă sîngele din venele mari în sistemul pulmonar. Accelerarea ritmului cardiac servește la reducerea presiunii în venele mari; în afară de aceasta, o creștere a presiunii venoase determină o creștere a ritmului cardiac prin receptorii asociați cu fibrele aferente ale vagului. Invers, o reducere a debitului cardiac, care rezultă în urma unei inhibiții a vagului, este urmată de o creștere a presiunii venoase centrale, care poate atinge 60—70 mm H_2O.

Acest gradient de presiune menținut de inimă între capilarele venoase și atriul drept crește în continuare datorită presiunii intratoracice negative care se produce prin reculul țesutului pulmonar elastic. În condiții fiziologice, presiunea intratoracică este în orice moment mai redusă decît cea atmosferică, prin cantitatea de tensiune necesară pentru învingerea elasticității plămînilor și pentru extinderea lor pînă la mărimea cavității toracice. Reculul acestui țesut elastic, exercitat asupra peretelui toracic, diafragmului și țesuturilor mediastinului, reduce presiunea asupra structurilor din mediastin cu aproximativ 80—120 mm H_2O în expirația, respectiv inspirația liniș-

tită, şi cu 400—640 mm H_2O în inspiraţia profundă. Aceasta înseamnă că gradientul de presiune stabilit de inimă între capilarele venoase şi atriul drept (150 — 5 sau 145 mm H_2O) este crescut ulterior în clinostatism, la o persoană relaxată, pînă la aproximativ 225 mm H_2O (145 + 80) prin reculul ţesutului elastic al plămînilor.

Presiunea exercitată asupra venelor intratoracice poate fi diminuată sau mărită în continuare în mod voluntar şi reflex, cînd muşchii respiratori şi abdominali acţionează în vederea modificării capacităţii toracelui cu glota închisă, ca în timpul efortului de defecaţie. În concordanţă cu aceasta, presiunea intratoracică creşte, presiunea negativă datorită reculului elastic al plămînilor este contrabalansată, inima se micşorează ca volum, iar întoarcerea venoasă este tulburată. Dimpotrivă, un efort inspirator normal sau un efort efectuat cu glota închisă măreşte întoarcerea venoasă prin vena cavă superioară, diminuînd în continuare presiunea intratoracică. Acest efect asupra întoarcerii venoase de la vena cavă inferioară este variabil, deoarece intră în acţiune factori secundari — presiunea intraabdominală crescută, îngustarea deschiderii venei cave în diafragm — care tind să contrabalanseze reducerea presiunii intratoracice. (Vezi Franklin [7] pentru discutarea amănunţită a acestor factori).

Pînă acum au fost discutaţi numai factorii principali, care influenţează întoarcerea venoasă la persoanele în clinostatism şi relaxate. Să examinăm acum felul în care este influenţată întoarcerea venoasă în ortostatism. Într-un sistem de tuburi umplute cu un lichid şi cu pereţii rigizi, presiunea este peste tot aceeaşi, cînd sistemul este orizontal. Cînd sistemul este situat vertical, el rămîne complet umplut cu lichid, dar presiunea este mai mare în partea inferioară decît în cea superioară, cu o valoare egală cu lungimea coloanei verticale de lichid înmulţită cu densitatea sa. Cînd un sistem distensibil elastic de tuburi, umplute în mod similar, este deplasat din poziţia orizontală în cea verticală, lichidul se acumulează în părţile declive — alţi factori rămînînd identici — sub influenţa presiunii hidrostatice şi a celei atmosferice.

Patul vascular este un astfel de sistem de tuburi elastice. Ca atare, cînd un individ trece din clinostatism în ortostatism, sîngele tinde să se acumuleze în porţiunile declive şi cele mai distensibile, adică în vene şi capilare. Astfel, întoarcerii sîngelui din regiunile situate dedesubtul atriului — deşi este promovată de forţa contracţiei ventriculare şi de presiunea negativă din torace, ca în clinostatism — i se opune forţa gravitaţiei. Ar fi deci de aşteptat ca presiunea din capilarele venoase ale oricărei părţi declive să fie egală cu greutatea unei coloane de sînge de aceeaşi lungime ca distanţa verticală dintre punctul venos şi nivelul atriului sau, în cazul braţului, dintre punctul venos şi nivelul venei subclavii.

Observaţiile efectuate asupra presiunilor capilare ale mîinii la nivelul claviculei demonstrează că lucrurile se petrec într-adevăr astfel [6, 10] (vezi fig. 416). Dacă mîna este coborîtă sub punctul de referinţă — care este clavicula —, presiunea din capilare creşte progresiv o dată cu creşterea distanţei verticale, deşi la nivelul cel mai jos presiunea tinde să fie ceva mai mică decît ne-am fi aşteptat. Constanţa presiunii capilare din mînă la niveluri situate deasupra atriului drept (aproximativ 7 cm dedesubtul claviculei) pare să fie datorită presiunii negative din torace şi flaccidităţii venelor. Pe măsură ce mîna este ridicată şi sîngele curge pentru un moment mai rapid spre inimă, începe să se producă colabarea venelor. Aceasta măreşte rezistenţa lor

față de fluxul sanguin. Venele flasce cedează la cea mai ușoară presiune externă ; ca urmare, presiunea negativă care s-ar dezvolta într-un tub rigid ridicat deasupra nivelului intrării sale în torace este contrabalansată de creșterea rezistenței funcționale a venelor, deoarece ele se aplatizează din ce în ce, pe măsură ce mîna se ridică.

În mod similar, presiunea asupra sîngelui din venele părții dorsale a piciorului la un individ în repaus este egală cu presiunea exercitată de o coloană de sînge care se întinde de la venă pînă la nivelul atriului drept (fig. 416). Această presiune este de 90 mm Hg sau 115 cm de sînge. În timpul exercițiului — mers — presiunea este redusă la aproximativ 22 mm Hg (între

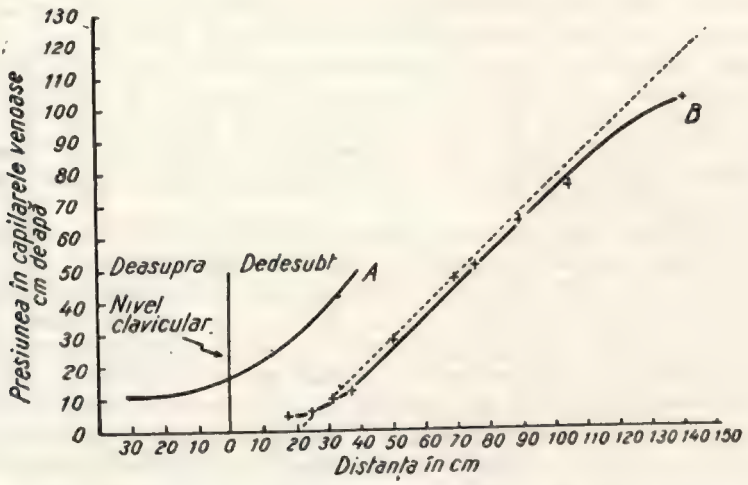


Fig. 416. — Grafic ilustrînd variația de presiune din capilarele venoase ale mîinii (A) *și piciorului* (B), *măsurate în poziții raportate la clavicula.*
(Pe baza datelor lui Landis [10] și ale lui Carrier și Rehberg [6]).

11 și 31) prin acțiunea așa-numitei pompe musculare. Asupra fiecărui segment venos, protejat la extremități de valvule, sau prin rezistența capilară, exercită o presiune mușchiul care se contractă, împingînd sîngele spre inimă și umplînd segmentele adiacente. Pe măsură ce mușchii își slăbesc presiunea, valvulele venoase împiedică regurgitația, iar segmentele venoase goale se umplu dinspre periferie, ca rezultat al forței propulsoare a ventriculului stîng. Acțiunea pompei este ușor demonstrată cu ajutorul pletismografului reglat pentru a măsura volumul gambei. Figura 417 prezintă o înregistrare a modificărilor de volum ale gambei în decursul unor perioade alternative de repaus și exercițiu.

În perioada de exercițiu, volumul gambei este micșorat, deoarece sîngele acumulat în perioada de repaus este pompat în afara venelor spre inimă. Înregistrarea ilustrează apoi presiunea dezvoltată de „pompa musculară". În punctul *CP*, o manșetă aplicată deasupra genunchiului a fost umflată pînă la 90 mm Hg și totuși pompa a redus volumul sanguin în venele gambei, în ciuda acelei rezistențe ; sîngele a fost forțat în afară pe sub manșetă. Se

afirmă că o acţiune similară de pompă este exercitată asupra sîngelui din patul splanhnic prin contracţiile ritmice ale stomacului şi intestinului.

La unele persoane, în rest normale, modificările compensatoare ale capacităţii patului splanhnic sînt mai greu provocate decît în mod obişnuit. Aceşti oameni sînt foarte sensibili la ridicarea bruscă în picioare sau la menţinerea prelungită a poziţiei verticale. Ei prezintă ameţeli şi slăbiciuni, ca rezultat al scăderii presiunii sanguine, care poate ajunge la 25—30 mm Hg, şi uneori ei îşi pot chiar pierde pentru moment cunoştinţa. Pacienţii care au fost nevoiţi să stea mult timp la pat pot prezenta aceleaşi simptome cînd încearcă pentru prima dată să umble.

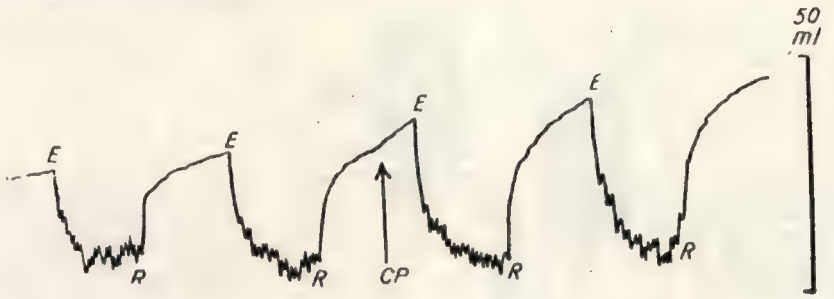


Fig. 417. — Modificările de volum înregistrate la gambă, ilustrînd acţiunea pompei musculare în timpul unui exerciţiu ritmic. Descreşterea în volum este semnalată de o mişcare în jos a vîrfului înregistrator. *E* — muşchii gambei contractaţi o dată pe secundă, timp de 10 secunde. *R* — 10 secunde repaus. *CP* — manşeta deasupra genunchiului umflată la 90 mm Hg pînă la sfîrşitul înregistrării. (După Barcroft şi Swan, *Sympathetic control of human blood vessels*, Londra, E. Arnold & Co, 1953).

Măsurarea presiunii din venele circulaţiei sistemice. Metoda clinică cea mai simplă pentru determinarea presiunii în atriul drept la un individ în repaus este metoda Gaertner. Braţul este lăsat să atîrne lateral pînă cînd venele se umplu cu sînge; apoi braţul este încet ridicat pînă cînd venele de pe partea dorsală a mîinii încep să colabeze. Înălţimea deasupra nivelului inimii la care se produce această colabare indică presiunea venoasă în milimetri de sînge din atriul drept, deoarece vena braţului reprezintă în esenţă tubul unui manometru care se termină în atriul drept. („Nivelul inimii" pentru individul în clinostatism este la mijlocul drumului dintre partea dorsală a toracelui şi apendicele xifoid; în poziţia şezîndă, nivelul de referinţă este un plan care trece orizontal prin cel de al patrulea spaţiu intercostal la joncţiunea sa cu sternul). Un alt indice adecvat al presiunii venoase la nivelul atriului drept, la un individ în clinostatism cu capul ridicat pe o pernă, îl constituie înălţimea deasupra claviculei pînă la care vena jugulară externă este vizibil destinsă.

Presiunile din venele periferice pot fi măsurate cu ajutorul unei camere mici de presiune, de sticlă, aplicată pe porţiunea de piele de deasupra unei vene şi conectată cu o pară de cauciuc şi cu un manometru cu apă. Presiunea din camera ermetică este ridicată pînă cînd se constată colabarea venei; presiunea înregistrată la manometrul cu apă este în acest moment egală cu **presiunea venoasă.** Rezultate mai satisfăcătoare pot fi obţinute prin introducerea

unui ac, conectat cu un manometru cu apă, direct în venă. Un aparat ca flebomanometrul (fig. 418) poate fi utilizat în acest caz pentru măsurarea presiunii în diferite vene superficiale, atît mari, cît şi mici. În acest flebomanometru [5] se foloseşte, pentru măsurarea presiunii, un barometru aneroid foarte sensibil. Un tub de cauciuc duce la un dispozitiv de adaptare, de sticlă, care susţine acul, iar tubul comunică şi cu o cameră mică de presiune, în care presiunea poate fi reglată cu ajutorul unui şurub. Presiunea din cameră este redusă pentru a trage puţină soluţie de citrat de sodiu în ac, în vederea formării unui menisc în dispozitivul de adaptare. Cînd acul este introdus în venă, presiunea determină pătrun-

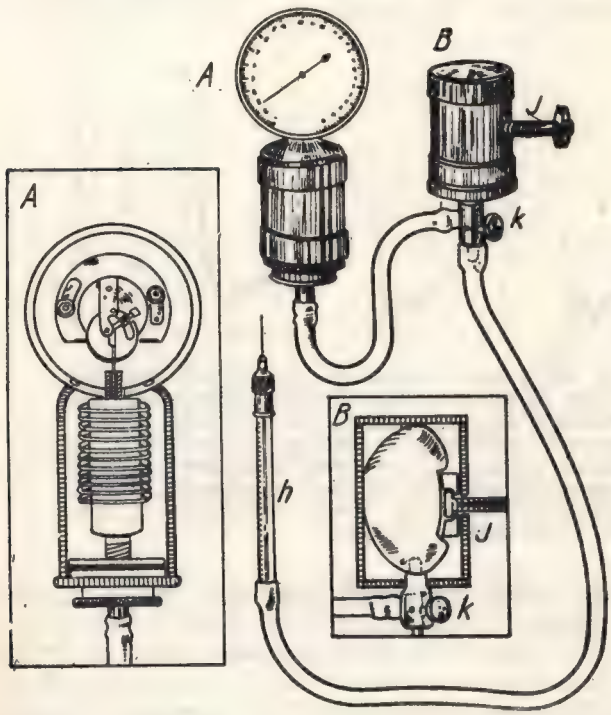


Fig. 418. — Diagrama unui flebomanometru. A — manometru aneroid; *B* — cameră de presiune cu şurub de reglare *j*, pentru variaţii de presiune; *k* — ventil; *n* — dispozitiv de adaptare de sticlă care susţine un ac hipodermic. (Prin amabilitatea dr. G. E. Burch, Facultatea de medicină, Universitatea Tulane).

derea sîngelui în ac şi deplasarea meniscului de-a lungul dispozitivului de adaptare. Presiunea din cameră este mărită pînă cînd meniscul îşi reia poziţia iniţială; presiunea înregistrată la barometru reprezintă presiunea venoasă.

Pentru a elimina diferenţa datorită gravitaţiei, presiunea venoasă este de obicei măsurată în clinostatism. Rezultatul este corectat pentru nivelul inimii prin determinarea distanţei verticale dintre punctul de măsurare şi nivelul inimii. Această distanţă se adaugă sau se scade din presiunea venoasă măsurată în cm H_2O.

Variaţiile normale ale presiunilor venoase. Măsurătorile presiunii venoase la om, efectuate în condiţii bazale, adică după ce a stat culcat cel puţin 15 minute, au scos la iveală variaţii considerabile de la un individ la altul. Presiunea în vena bazilară mediană, de exemplu, variază între 40 şi 100 mm H_2O, după corectarea pentru diferenţele faţă de planul de referinţă al inimii. Condiţiile în care fluxul sanguin este mărit nu provoacă decît o creştere temporară a presiunii venoase, deoarece în mod normal inima face faţă unei solicitări mai mari prin mărirea ritmului său şi a volumului-bătaie. Aceste creşteri îi dau inimii posibilitatea să transfere o cantitate mai mare de sînge

din partea venoasă în partea arterială a circulației pe unitatea de timp. O creștere susținută a presiunii în rădăcinile venelor mari denotă clar prezența unei insuficiențe miocardice.

Presiunea venoasă în insuficiența cardiacă. Cînd mușchiul cardiac nu este capabil să transfere cantitatea obișnuită de sînge din partea venoasă în partea arterială a circulației, rezultă: 1) un deficit de sînge în partea arterială și 2) o acumulare de sînge în partea venoasă. În unele condiții („insuficiența anterogradă", ca în lipotimie sau alte forme de sincopă), deficitul din partea arterială este acela care dă naștere simptomelor (presiune sanguină scăzută, pierderea cunoștinței și uneori moarte fulgerătoare). Mai frecvent, simptomele rezultă în urma acumulării de sînge în partea venoasă; această stare este cunoscută sub numele de „insuficiență retrogradă" sau *insuficiență cardiacă congestivă.*

Să presupunem că această insuficiență începe în ventriculul stîng, care nu mai este capabil să transfere cantitatea obișnuită de sînge din venele pulmonare în aortă și în circulația sistemică. În acest caz, sîngele se acumulează în venele și capilarele pulmonare, dînd naștere la *dispnee,* datorită impulsurilor care trec în sus spre măduvă prin fibrele vagale aferente și stimulează centrul respirator. Concomitent cu dispneea au loc o diminuare a *capacității vitale,* deoarece sîngele acumulat împiedică umplerea plămînilor cu aer, și *cianoza,* întrucît oxigenul nu poate difuza suficient de rapid pentru a oxigena sîngele din capilarele pulmonare congestionate. Presiunea venoasă din capilarele pulmonare crește uneori atît de mult, încît dispneea se transformă în *edem pulmonar,* în care caz alveolele pulmonare se umplu cu lichid de edem. Dacă congestia și presiunea din circulația pulmonară sînt atît de mari încît ventriculul drept nu poate transfera în mod adecvat sîngele din partea venoasă a circulației spre vasele pulmonare, apar o altă serie de simptome, toate datorite acumulării de sînge în venele circulației sistemice. Aceste simptome sînt congestia venelor gîtului, ficatului și splinei; *edemul periferic,* datorită unei creșteri a presiunii venoase și implicit a presiunii de filtrație din capilare în părțile declive cum ar fi gleznele; oligurie, deoarece o mare parte din apa din corp este imobilizată sub forma lichidului de edem; iar uneori forme extreme de edem, *ascită* (acumularea de lichid în cavitatea peritoneală) și *hidrotorax* (acumularea de lichid în cavitățile pleurale).

Pulsul venos

De obicei, unda pulsului arterial dispare în arteriole, deși ca rezultat al dilatării arteriolelor, poate să difuzeze prin capilare și să apară în vene. Termenul de puls venos este însă în general aplicat la un fenomen diferit — un puls observat în venele mari (jugulare) de lîngă inimă. Acest puls nu rezultă dintr-o presiune transmisă prin capilare, ci din modificările pozitive și negative de presiune care au loc în inimă sau în arterele învecinate și care se transmit venelor mari. Înregistrările sînt de obicei efectuate pe vena jugulară externă sau internă, unde pulsul venos este destul de accentuat. În anumite stări patologice, pulsul venos poate fi clar perceput și la distanțe mai mari de inimă, putînd cauza chiar o pulsație evidentă a ficatului („puls hepatic"). Curba pulsului venos este un mijloc de determinare a ritmului de contracție a atriilor, așa cum curba pulsului arterial permite numărarea contracțiilor ventriculare. Din această cauză înregistrările pulsului venos sînt importante în interpretarea diferitelor neregularități ale bătăilor cardiace.

Traseele pulsului venos tipic în venele jugulare arată trei unde pozitive principale, notate *a, c,* și *v,* așa cum sînt notate și undele curbei de presiune atrială, precum și trei unde negative, *x, x'* și *y* (fig. 418 *a*). Multe trasee sînt însă departe de a fi tipice. Deseori, undele succesive fuzionează și uneori apar unde secundare. În stările patologice, identificarea undelor poate fi imposibilă, dacă nu se face o înregistrare simultană a pulsului arterial, pe baza căreia să se poată determina începutul sistolei ventriculare.

În pulsul venos, unda pozitivă imediat premergătoare contracției ventriculare este unda *a*, determinată de contracția atrială. După aceasta, urmează prima undă negativă, *x*, care marchează începutul relaxării atriale. Urmează unda pozitivă *c*, care rezultă în special dintr-o creștere a presiunii atriale, sincronă cu contracția ventriculară; transmiterea pulsului de la artera carotidă învecinată poate de asemenea contribui la unda *c*. Ea este urmată de unda

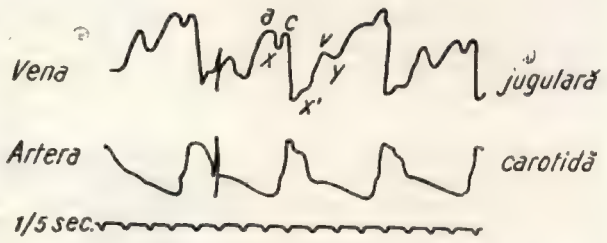


Fig. 418-a. — Traseul superior reprezintă înregistrarea pulsului la vena jugulară; traseul inferior — înregistrarea efectuată la artera carotidă. (După Best și Taylor, *The physiological basis of medical practice*, ed. I, Baltimore, W. Wood & Co., 1937).

negativă *x'*, care este pusă pe seama scurtării ventriculului de la bază la apex, astfel încît septul este tras în jos, iar valvulele atrioventriculare sînt închise. Unda următoare este unda pozitivă *v*, care reflectă creșterea presiunii atriale pe măsură ce se umple atriul. Ultima undă negativă, *y*, reflectă scăderea presiunii atriale în momentul deschiderii valvulelor atrioventriculare și al descărcării sîngelui în ventricul. Unda *y* se transformă în unda pozitivă *a* și ciclul se repetă.

BIBLIOGRAFIE

1. ALEXANDER R. S. — *Fed. Proc.*, 1952, *11*: 738.
2. BARCROFT H. și SWAN H. J. J. — *Sympathetic control of human blood vessels*, London, E. Arnold & Co., 1953.
3. BRAMWELL J. C., DOWNING A. C. și HILL A. V. — *Heart*, 1923, *10*: 289.
4. BRAMWELL J. C., HILL A. V. și McSWINEY B. A. — *Heart*, 1923, *10*, 233.
5. BURCH G. E. și WINSOR T. — *J. Amer. med. Ass.*, 1943, *123*: 91.
6. CARRIER E. B. și REHBERG P. B. — *Skand. Arch. Physiol.*, 1923, *44*: 20.
7. FRANKLIN K. J. — *A monograph on veins*, Springfield, Ill., Charles C. Thomas, 1937.
8. HAMILTON W. F. — *Amer. J. Physiol.*, 1944, *141*: 235.
9. HUGGINS R. A. și SMITH E. L. — *Fed. Proc.*, 1952, *11*: 767.
10. LANDIS E. M. — *Heart*, 1930, *15*: 209.
11. OPDYKE D. F. — *Fed. Proc.*, 1952, *11*: 733.
12. PETERSON L. H. — *Fed. Proc.*, 1952, *11*: 762.
13. REMINGTON J. W. — *Fed. Proc.*, 1952, *11*: 750.
14. REMINGTON J. W., NOBACK C. R., HAMILTON W. F. și GOLD J. J. — *Amer. J. Physiol.*, 1948, *153*: 298.
15. WIGGERS C. J. — *The pressure pulses in the cardiovascular system*, New York, Longmans, Green & Co., 1928.
16. WIGGERS C. J. — *Circulatory dinamics, physiologic studies*, New York, Grune & Stratton, 1952.

Capitolul al 31-lea

Reglarea vasomotorie

Donald H. Barron

Metodele utilizate pentru studierea activităţii vasomotorii

Reglarea prin sistemul nervos

Inervaţia arteriolelor
Distribuţia generală şi traiectul fibrelor vasoconstrictoare şi vasodilatatoare
Prin sistemul parasimpatic
Prin sistemul simpatic
Prin sistemul nervos somatic
Inervaţia venelor
Centrul vasomotor spinal
Centrul vasomotor bulbar
Reglarea nervoasă a centrului vasomotor bulbar
Fibrele aferente depresoare
Fibrele aferente presoare
Reglarea prin centrii superiori

Reglarea chimică

Reglarea chimică a centrului vasomotor bulbar
Prin corpusculii carotidieni şi aortici
Acţiunea directă asupra centrilor vasomotori
Acţiunea directă asupra arteriolelor
Metabolitii
Hormonii
Alte substanţe

Volumul şi tipul fluxului sanguin din sistemul vascular sînt astfel reglate încît compoziţia şi natura lichidului extracelular rămîn aproximativ constante, în ciuda variaţiilor mari ale nivelurilor metabolice din ţesuturi şi organe. Această constanţă este realizată printr-un echilibru adecvat între fluxul prin ţesuturi (de exemplu muşchii) care extrag din sînge substanţele utilizate ca surse de energie şi pentru refacerea ţesuturilor, pe de o parte, şi fluxul prin organele (plămîni, rinichi, ficat şi piele) care reconstituie compoziţia sîngelui prin înlocuirea substanţelor pierdute anterior sau prin îndepărtarea produselor secundare ale metabolismului, pe de altă parte. Echilibrul fluxului este rezultatul activităţii integrate a inimii şi muşchiului neted din pereţii arterelor musculare, arteriolelor şi venelor.

În sistemul arterial, muşchiul neted modifică calibrul arterelor musculare şi arteriolelor şi implicit, ritmul de scurgere a sîngelui din rezervorul

aortic spre țesuturi ; deci, mușchiul neted arterial are funcția de a regla : 1) volumul de sînge din rezervorul arterial și presiunea din aortă și 2) ritmul în care sîngele ajunge la un organ, în scopul schimburilor cu lichidul interstițial. În sistemul venos, mușchiul neted are rolul de modificare a capacității segmentelor izolate, de modificare a cantității de sînge din vene și de determinare a ritmului în care sîngele părăsește rezervorul venos pentru a ajunge la inima dreaptă. Astfel, prin modificarea rezistenței în sistemul arterial și a capacității în sistemul venos, mușchiul neted al patului vascular determină distribuția sîngelui în marea circulație.

Activitatea musculaturii patului vascular este modificată și integrată direct și indirect prin modificări ale compoziției lichidului extracelular. Variațiile locale ale concentrației metaboliților modifică direct tonusul mușchilor netezi ai arteriolelor și constituie legătura fundamentală dintre ritmul metabolic al unui țesut și fluxul sanguin prin acesta.

Reglarea indirectă este exercitată prin sistemul nervos. Terminații senzoriale specializate ale fibrelor aferente periferice și ale celulelor din interiorul centrilor integratori ai sistemului nervos central reglează, cu diferite grade de sensibilitate, tensiunile oxigenului și bioxidului de carbon, concentrația în ioni de hidrogen și temperatura sîngelui și a lichidului extracelular. Neuronii aferenți, activați de aceste dispozitive de reglare, modifică ritmul cardiac, rezistența arteriolară și capacitatea venelor.

Mecanismele de reglare locale (directe) și nervoase (indirecte) acționează sinergic pentru a satisface necesitățile metabolice ale țesuturilor periferice. În același timp, ele mențin relativ nemodificate compoziția și temperatura sîngelui arterial. Printr-un alt grup de terminații, care reglează gradul de distensie a pereților vasculari la capătul arterial și la cel venos al marii circulații, gradientul de presiune dintre acestea este menținut în cadrul unor limite destul de apropiate, în ciuda variațiilor mari ale fluxului sanguin periferic ca răspuns la cerințele țesutului local. În concordanță cu aceasta, fiecare modificare reglatoare din sistemul vascular nu se limitează la un singur segment, deoarece o modificare produsă într-o parte este însoțită de reacții compensatoare în alte părți, care stabilizează compoziția sîngelui.

Sistemul vasomotor funcționează în mod normal ca o unitate intergrată și acest fapt nu trebuie pierdut din vedere, deși metodele actuale de cercetare ne dau posibilitatea să urmărim modificările numai din regiuni limitate. Reglarea părții periferice a aparatului cardiovascular constituie obiectul principal al acestui capitol. În capitolul următor se vor aduce completări cu privire la rolul inimii, la modificarea debitului cardiac.

Metodele utilizate pentru studierea activității vasomotorii. Metoda ideală pentru studierea sistemului vasomotor ar fi aceea care ar permite observatorului să urmărească concomitent modificările activității cardiace, presiunea arterială, starea arteriolelor din organe și, în sfîrșit, variațiile de capacitate ale segmentelor sistemului venos. Rezolvarea cea mai apropiată de acest tip de înregistrare a fost realizată pînă în prezent de Rein, care a utilizat thermostromuhr-uri multiple pentru a urmări modificările tipului de flux sanguin de la rezervorul arterial și pentru a înregistra în același timp presiunea arterială [34]. În majoritatea cazurilor, studiile asupra reglării vasomotorii au fost limitate la analiza activității concomitente din două și uneori trei din unitățile sale anatomice. Metodele pentru studierea modificărilor activității cardiace și ale dinamicii rezervorului arterial sînt prezentate în capitolul al 32-lea, respectiv al 30-lea. Starea variabilă a venelor a

fost urmărită în special prin înregistrarea fluxului sanguin prin segmente venoase izolate şi specifice la o presiune constantă şi prin măsurători ale presiunilor din atriul drept şi din vena portă. Dintre structurile periferice însă, arteriolele au stat în centrul atenţiei noastre.

Dacă un organ ar putea fi vizualizat, albirea va fi manifestarea constricţiei arteriolare, iar înroşirea sau congestionarea vor fi manifestările vasodilataţiei. Modificările rezistenţei arteriolare pot fi deduse dintr-o modificare a pantei de scădere a presiunii în arborele arterial ; o creştere a presiunii arteriale şi o scădere a presiunii venoase, ceilalţi factori rămînînd neschimbaţi, denotă o constricţie arteriolară. Dacă regiunea interesată este suficient de mare, rezistenţa crescută va produce o diferenţă perceptibilă de presiune atît în aortă, cît şi în organul afectat ; se va produce o creştere generală a presiunii sanguine diastolice. Invers, dacă presiunea arterială descreşte şi

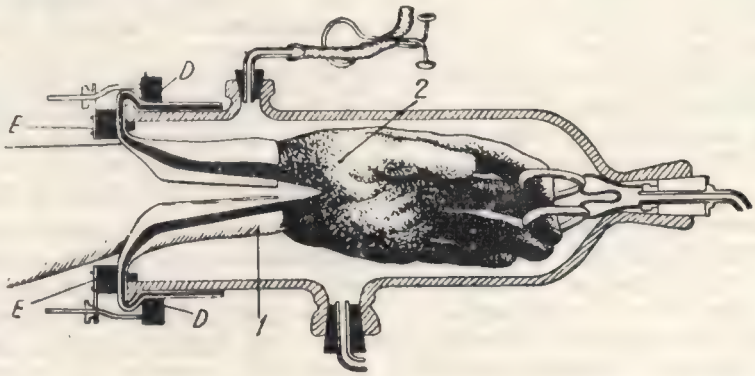


Fig. 419. — Reproducere detaliată a pletismografului de sticlă. Se vede aranjamentul mănuşii de cauciuc pentru prevenirea scurgerii lichidului fără a fi comprimate venele *1* — piesă de suport din tub de cauciuc gros; *2* — mănuşa cu reverul reflectat deasupra capătului cilindrului de sticlă ; *D* şi *E* — secţiuni ale inelelor exterioare şi interioare destinate a fixa tubul de cauciuc reflectat şi a reduce deschizătura prevăzută pentru braţ.

presiunea venoasă creşte, se produce o dilataţie arteriolară. Dacă metoda este aplicată la un anumit organ, de exemplu la creier, apariţia de modificări vasomotorii este sigură dacă presiunile observate simultan în artera şi în vena organului variază în sens opus.

Dacă celelalte condiţii rămîn neschimbate, vasoconstricţia dintr-un organ este însoţită de o diminuare a volumului acestuia, iar vasodilataţia de creşterea sa. Metoda de studiere a volumului organelor este numită pletismografie (fig. 419). Pletismografele au fost elaborate pentru organe speciale şi unele din aceste instrumente au primit denumiri speciale. Astfel, pletismograful utilizat pentru rinichi şi splină a fost numit oncometru, iar cel folosit pentru inimă, cardiometru. Forma şi structura precisă a unui pletismograf diferă, desigur, în funcţie de organul studiat, dar principiul este acelaşi în toate cazurile. Organul este introdus într-un cilindru cu pereţii rigizi, care nu are decît o singură deschizătură. Prin această deschizătură cilindrul este conectat printr-un tub cu un dispozitiv care va înregistra modificările de volum. Legăturile dintre înregistrator şi pletismograf şi spaţiul din interiorul aces-

tuia din urmă, care nu este ocupat de organ, vor fi umplute cu aer sau, cum se obişnuieşte mai frecvent, cu apă.

Dilataţia arteriolară din piele, muşchi, glandă sau creier şi fluxul sanguin mărit care rezultă, celelalte condiţii rămînînd identice, sînt însoţite de o creştere a temperaturii ; invers, vasoconstricţia este urmată de o scădere a temperaturii organului afectat. Aceste modificări de temperatură, aşa cum au fost înregistrate cu ajutorul termocuplurilor aplicate sau introduse în ţesut, oferă un mijloc simplu de urmărire a variaţiilor stării arteriolelor. În sfîrşit, prin utilizarea adecvată a metodelor de măsurare a volumului sanguin în artera care irigă un organ (vezi capitolul al 33-lea), se pot pune în evidenţă variaţiile rezistenţei arteriolare şi capilare faţă de flux.

Cu ajutorul acestor metode s-a stabilit că muşchiul neted al patului vascular, ca şi muşchiul neted al altor organe, are un tonus intrinsec ; aceasta înseamnă că o tendinţă de a se scurta sau de a rezista la elongaţie este caracteristică pentru starea de repaus sau bazală. Această tendinţă, după cum s-a arătat mai sus, poate fi modificată de schimbări ale condiţiilor locale sau prin sistemul nervos, dar geneza sa nu este în funcţie de acest sistem. Ea se menţine în arteriole sau „vasele de rezistenţă", opunîndu-se forţei de distensie exercitate prin sînge la fiecare bătaie de către inimă şi prin acţiunea secreţiilor interne cum ar fi angiotonina şi adrenalina.

Nivelul tonusului intrinsec al muşchiului neted al vaselor nu este acelaşi în toate segmentele patului vascular. Comparaţii ale vaselor în starea bazală arată că tonusul este ridicat în unele arteriole şi scăzut în altele, de exemplu el este ridicat în arteriolele unui muşchi scheletal de pisică, dar scăzut în şunturile arteriovenoase ale labei de pisică. Importanţa funcţională a acestor diferenţe ale tonusului bazal nu este însă pe deplin elucidată, dar ele pot fi în legătură cu rolul organului respectiv în funcţionarea organismului.

Cu ajutorul acestor metode s-a mai stabilit că modificările rapide ale tonusului arteriolar se produc prin două mecanisme distincte : un mecanism nervos şi unul chimic (care include metaboliţii şi hormonii). Gradul în care fiecare din aceste mecanisme modifică tonusul arteriolar diferă în reţeaua vasculară de la o regiune la alta. Tonusul arteriolelor intrinseci ale inimii şi sistemului nervos este modificat în special de variaţii ale concentraţiilor metaboliţilor care acţionează local şi direct asupra muşchiului ; modificările provocate de acţiunea nervoasă sînt secundare. Tonusul altor arteriole, de exemplu al acelora din anastomozele arteriovenoase ale pielii, care au un rol în reglarea pierderii de căldură din corp, este reglat aproape exclusiv de sistemul nervos. Diferenţa de modificare a tonusului muşchiului neted al patului vascular prin modificări chimice locale sau prin mecanismul nervos, pare să fie în funcţie de rolurile relative ale segmentelor în : 1) nutriţia unui organ ; 2) menţinerea unei compoziţii uniforme a sîngelui şi 3) menţinerea circulaţiei însăşi, adică a presiunii sanguine din rezervorul arterial. Vasele nutritive sînt reglate în special prin mecanismul chimic local, pe cînd celelalte sînt reglate pe cale nervoasă. Cînd un pat vascular îndeplineşte două funcţii — de exemplu nutriţie locală şi menţinerea circulaţiei, ca în muşchiul scheletal —, influenţele nervoase şi chimice asupra arteriolelor pot acţiona în sensuri opuse, rezultatul final reprezentînd suma algebrică a celor două acţiuni.

Reglarea prin sistemul nervos

Inervaţia arteriolelor. Reglarea nervoasă a tonusului arteriolar este exercitată prin două feluri de fibre nervoase, diferite din punct de vedere funcţional: 1) fibrele vasoconstrictoare, care au o acţiune de creştere a tonusului muşchiului neted al arteriolelor şi de micşorare a dimensiunilor vaselor, şi 2) fibrele vasodilatatoare, care au o acţiune de relaxare (inhibare) a contracţiei tonice a învelişurilor musculare ale arterelor şi, implicit, de mărire a diametrului lumenului [16].

Claude Bernard a descoperit existenţa fibrelor nervoase vasoconstrictoare ale vaselor sanguine în 1851, cînd a observat că secţionarea unui nerv simpatic cervical la iepure a fost urmată de o importantă dilatare a vaselor sanguine din urechea homolaterală. Atît el, cît şi ulterior alţi observatori, au arătat că, dacă extremitatea periferică a unui nerv secţionat este stimulată electric, urechea se albeşte datorită unei vasoconstricţii a vaselor sanguine. Bernard a avut dublul merit de a fi descoperit şi existenţa unei a doua categorii de fibre nervoase care, dacă sînt stimulate, produc o dilatare a vaselor sanguine şi de aceea se numesc vasodilatatoare. Această descoperire a fost făcută în timpul studierii coardei timpanului, care trimite fibre secretorii la glanda submaxilară. În cazul secţionării acestui nerv şi al stimulării extremităţii sale periferice se produce o secreţie de salivă. În acelaşi timp, după cum a arătat Bernard, vasele sanguine ale glandei se dilată; fluxul de sînge este mult mărit în vena eferentă şi se poate chiar schiţa un puls.

Activităţile acestor două grupe de fibre, cu excepţia fibrelor vasodilatatoare ale sistemului nervos somatic (vezi mai jos), sînt reglate de neuronii bulbari şi spinali, care, la rîndul lor, sînt reglaţi de concentraţiile locale ale metaboliţilor din lichidul extracelular şi de impulsurile care sosesc de la: 1) fibrele aferente speciale de la vasele sanguine şi chemoceptori — sinusul carotidian, depresorul şi nervul vag; 2) fibrele aferente generale somatice şi viscerale şi 3) centrii cerebrali superiori, în special hipotalamusul şi scoarţa cerebrală.

Distribuţia generală şi traiectul fibrelor vasoconstrictoare şi vasodilatatoare. Fibrele vasoconstrictoare au fost descrise în capitolul al 9-lea. Natura şi traiectul fibrelor vasodilatatoare necesită însă o completare a descrierii.

Distribuţia neuronilor şi axonilor care dilată arteriolele este lipsită de simplicitatea şi uniformitatea care caracterizează organizarea neuronilor vasoconstrictori. În timp ce toţi neuronii vasoconstrictori aparţin porţiunii simpatice a sistemului nervos autonom neuronii vasodilatatori nu sînt limitaţi, după cum ne-am aştepta, la sistemul parasimpatic. Pe lîngă vasodilatatorii parasimpatici, există o a doua grupă de fibre, care părăsesc măduva spinării în regiunea toracolombară şi sînt amestecate cu fibrele vasconstrictoare preganglionare [5]. A fost descris şi un al treilea grup de neuroni din porţiunea somatică a sistemului nervos, a căror activitate este urmată de vasodilataţie. Neuronii din primele două grupe — vasodilatatorii din sistemul simpatic şi parasimpatic — sînt eferenţi, pe cînd celulele sistemului somatic care provoacă vasodilataţia sînt în general considerate ca neuroni aferenţi, cu corpii celulari în ganglionii spinali, deşi această problemă nu poate fi privită ca definitiv lămurită.

Stabilirea existenţei fibrelor vasodilatatoare în nervii micşti a fost dificilă, deoarece stimularea unui nerv conţinînd atît fibre constrictoare, cît şi fibre dilatatoare, poate avea numai un efect constrictor. Au fost utilizate

mai multe metode pentru a se evita această „mascare" a vasodilatației prin vasoconstrictori. S-au folosit agenți farmacologici cum ar fi ergotoxina, care paralizează terminațiile fibrelor vasoconstrictoare, fără să inhibeze acțiunea vasodilatatorilor. A fost de asemenea folosit faptul că fibrele vasoconstrictoare degenerează mult mai rapid după separarea lor de corpul lor celular, decît fibrele vasodilatatoare ; fibrele vasodilatatoare își mențin excitabilitatea timp de 6—10 zile după secționare, pe cînd fibrele vasoconstrictoare își pierd excitabilitatea în a treia sau a patra zi. În afară de aceasta, la unii nervi răcirea paralizează fibrele vasoconstrictoare înaintea celor vasodilatatoare. Prin paralizarea selectivă a fibrelor nervoase și utilizarea dispozitivelor de înregistrare descrise anterior, s-au stabilit căile de mai jos pe care le urmează spre vasele sanguine.

Prin sistemul parasimpatic. Fibre vasodilatatoare spre vasele glandelor sublinguale și submaxilare se găsesc în ramura coardei timpanului a nervului facial ; nervul glosofaringian conține fibre vasodilatatoare spre vasele glandei parotide, treimii posterioare a limbii, amigdalelor și faringelui. Se spune că vagul conține fibre vasodilatatoare care se îndreaptă spre arterele coronare [23]. Porțiunea sacrată a parasimpaticului furnizează, prin cel de al doilea, al treilea și al patrulea nerv sacrat, fibrele dilatatoare care se îndreaptă spre vasele clitorisului sau penisului. Aceste fibre întîlnesc plexul hipogastric în dreptul nervilor pelvieni. Toate fibrele vasodilatatoare parasimpatice sînt de tip colinergic.

Prin sistemul simpatic. Fibrele vasodilatatoare care merg spre vasele din mucoasa gurii (buze, gingii și palat), nări și pielea obrajilor, pot fi activate prin stimularea simpaticului cervical. Fibrele sînt distribuite spre diferitele vase prin ramurile nervului trigemen. La cîine, fibrele vasodilatatoare care se îndreaptă spre arterele coronare sînt incluse în ramurile ganglionului stelat ; vasele mușchilor scheletali ai membrelor primesc fibre vasodilatatoare de la segmentul toracolombar prin ramurile plexului brahial și lombar ; vasodilatatorii simpatici care se îndreaptă spre viscerele abdominale, intestin, splină și rinichi sînt componente ale splanhnicului. Fibrele din acest grup, ca și cele ale vasodilatatorilor parasimpatici, sînt colinergice.

Prin sistemul nervos somatic. Prezența fibrelor vasodilatatoare printre fibrele *aferente* ale nervilor somatici a constituit un obiect de discuție din momentul în care Stricker, în 1876, a demonstrat pentru prima oară că stimularea terminațiilor *periferice* ale rădăcinilor dorsale secționate care intră în componența sciaticului a determinat o creștere a temperaturii și o înroșire accentuată a piciorului. Observațiile sale au fost confirmate de Bayliss [3], care a demonstrat că corpii celulari pentru fibrele care realizează vasodilatația sînt situați în ganglionii rădăcinii dorsale. Deoarece aceste fibre, atît ca structură, cît și ca traiect, se aseamănă cu fibrele senzoriale obișnuite, Bayliss a tras concluzia că ele sînt identice și a dedus că dilatația vaselor din piele este produsă de impulsuri, care pătrund în ele în sens centrifug sau antidromic.

Această ipoteză a încercat să explice în modul următor acțiunea periferică a impulsurilor transmise antidromic. La periferie, unele fibre senzoriale se ramifică și una sau mai multe din aceste ramificații ale unei singure fibre se termină lîngă sau pe arteriolele patului vascular al pielii. Astfel, stimularea locală, ca de exemplu aplicarea unei substanțe iritante pe piele, dă naștere unui reflex al axonilor care acționează asupra arteriolelor, ca și impulsurile senzoriale conduse central. În mod similar, stimularea fibrei sen-

zoriale la trecerea sa în rădăcina dorsală sau oriunde de-a lungul părților sale proximale, ar da naștere la impulsuri care ajung la arteriole pe calea aceloraşi colaterale şi provoacă de asemenea vasodilatația. Hinsey şi Gasser [19] au arătat că fibrele senzoriale respective aparțin grupului de fibre mielinice mici (3—5 μ). Acești cercetători au sugerat că acțiunea colateralelor asupra arteriolelor rezultă din liberarea de acetilcolină la partea lor terminală. Experiențele efectuate de Holton şi Perry [22] sprijină punctul de vedere că acțiunea nervului asupra arteriolei este realizată pe cale chimică şi arată că substanța vasodilatatoare a rădăcinii dorsale poate fi strîns legată sau identică cu adenozintrifosfatul.

Faptul că vasodilatația se produce după stimularea antidromică a rădăcinilor dorsale, este astăzi aproape în unanimitate acceptat. Punctul care constituie obiectul unei discuții este următorul: sînt astfel de impulsuri antidromice generate în mod normal la extremitățile centrale ale rădăcinilor dorsale ca o parte a controlului nervos integrat al vaselor sanguine ale pielii? Dovezi experimentale care pledează pentru un răspuns afirmativ la această întrebare, au fost prezentate de Bayliss [3], dar valabilitatea acestui punct de vedere a fost pusă la îndoială de Folkow şi colaboratorii săi [12], care au studiat cu atenție această problemă, obținînd rezultate negative.

Inervația venelor. Deşi învelişul muscular al venulelor şi venelor este mai puțin dezvoltat decît acela al arterelor şi deşi presiunea internă față de care se contractă acest înveliş este în mod normal mai redusă, forța de contracție pare să fie totuşi considerabilă. În timpul venoconstricției, în venele antebrațului se pot produce creşteri de presiune de 40—50 mm Hg, în segmente izolate. Pe baza reglării lor prin mecanisme nervoase, venele din corp pot fi împărțite în trei grupe: 1) venele superficiale care aduc sîngele înapoi de la piele; 2) venele mezenterice şi 3) venele muşchilor şi vena cavă [10]. Cele din primul grup sînt inervate de fibre simpatice; venele din pielea unui membru posterior la cîine, de exemplu, sînt inervate de fibre care părăsesc măduva spinării prin rădăcinile ventrale ale segmentelor L_{2-4}. Fibrele care reglează venele pielii unui membru anterior părăsesc măduva spinării prin rădăcinile ventrale ale segmentelor D_{6-8} pentru a forma un releu în ganglionul stelat. Originea centrală a reglării simpatice a venelor mezenterice este situată în D_{8-11}; fibrele postganglionare pornesc din celule situate în ganglionii celiaci şi mezenterici. Fibrele care merg spre venele acestor două grupe provoacă venoconstricție. Se pare că nu există fibre dilatatoare pentru vene; venodilatația pare să fie rezultatul unei activități diminuate a fibrelor care produc venoconstricția. În sfîrşit, nu există dovezi concludente că, la cîine cel puțin, venele din grupul al treilea ar avea o inervație motorie.

Dovezile existente arată că fibrele nervoase care duc la vene sînt adrenergice. Un răspuns venoconstrictor inițiat în mod reflex nu este suprimat prin atropinizare şi se consideră în general că adrenalina produce constricția venelor [14].

Centrul vasomotor spinal. Neuronii vasomotori situați în măduva spinării pot fi considerați ca elemente ale centrului vasomotor spinal. Această denumire este justificată, deoarece are loc un anumit grad de integrare la niveluri spinale, integrare care poate fi observată în reflexele vasomotorii ale diferitelor segmente. Reflexe de acest tip au fost pentru prima oară descrise de Lovén, care le-a observat în urechea şi membrele posterioare ale iepurelui. Reflexe similare au fost ulterior puse în evidență într-o serie de organe, astfel încît prezența lor poate fi considerată generală.

Astfel, de exemplu, încălzirea pielii unui animal spinal determină o vasodilatație în intestin, în timp ce răcirea pielii sau expunerea ei la stimuli nocivi — provoacă o vasoconstricție în intestin. Invers, la un om cu măduva spinării secționată, vasoconstricția cutanată a fost produsă prin stimularea fibrelor viscerale pentru durere. Neuronii vasomotori ai măduvei spinării, pe lîngă răspunsul lor față de fibrele aferente spinale, exercită un efect tonic asupra mușchiului neted al vaselor sanguine, care este modificat, dar nu generat, de centrii superiori.

Imediat după secționarea măduvei spinării în regiunea toracică inferioară, porțiunea centrului vasomotor spinal situată caudal față de secțiune este paralizată, paralizia fiind exprimată printr-o vasodilatație în extremitățile caudale. Dacă animalul este menținut în viață pentru cîtva timp, centrii spinali și vasele își redobîndesc gradat tonusul, deși nu sînt în legătură cu centrii vasomotori din creier. Această restabilire a tonusului poate fi pusă pe seama activității neuronilor vasomotori din segmentul toracic inferior și din cel lombar superior, deoarece paralizia vasculară se produce din nou cînd această porțiune a măduvei spinării este distrusă, sau cînd nervii splanhnici sînt secționați. Timpul necesar pentru restabilirea tonusului vasomotor prin acțiunea autonomă a centrilor spinali diferă de la o specie la alta. Pierderea tonusului și restabilirea lui fac parte dintr-un fenomen mai larg: șocul spinal (vezi capitolul al 7-lea).

Centrul vasomotor bulbar. Vasodilatația care se produce după secțiunea transversală a măduvei spinării în regiunea toracică arată că, la nivelul măduvei spinării, neuronii vasoconstrictori sînt în mod normal activați continuu de impulsuri care ajung la ei din centrii superiori. Dacă măduva spinării este secționată în indiferent care punct situat între nivelul primului și celui de al 8-lea segment cervical, această influență tonică este îndepărtată de la toți vasoconstrictorii corpului, iar presiunea arterială scade pe măsură ce sîngele se acumulează în vene. Că această influență tonică își are originea în celulele din bulb, este dovedit de observația că prin secțiunea transversală a trunchiului cerebral la nivelul marginii superioare a punții Varoli, tonusul vasoconstrictor și presiunea sanguină rămîn nemodificate, pe cînd secțiunea între acest nivel și primul segment cervical al măduvei spinării scade presiunea arterială cu atît mai mult, cu cît secțiunea a fost efectuată în sens mai caudal în bulb. Constatarea că reglarea reflexă de bază a distribuției sîngelui în sistemul vascular este suprimată prin secționarea la nivelul primului segment cervical, dar se menține dacă secțiunea este efectuată la marginea superioară a punții, demonstrează că reglarea circulației, musculaturii cardiace, arteriolelor, venelor etc. este realizată în special de bulb. Componentele bulbare care participă la această funcție sînt frecvent denumite „centrul vasomotor", fără o altă precizare. (Termenul „centru", așa cum este utilizat aici, implică mai curînd o unitate funcțională decît o unitate anatomică, deci o unitate în care impulsurile dintr-o varietate de surse sînt integrate, iar efectele lor sînt exprimate într-o acțiune coordonată de un grup de mușchi, în vederea contrabalansării sau echilibrării efectelor stress-ului inițial sau modificării de mediu).

Organizarea funcțională a centrului vasomotor bulbar a fost studiată cu ajutorul a diferite tehnici, și anume: examinarea efectelor distrugerii unor regiuni mici, injectarea de acetilcolină în substanța sa și stimularea electrică a unor porțiuni selecționate cu aparatul stereotaxic Horsley-Clarke (capitolul al 10-lea). Pe baza rezultatelor care concordă pe deplin, a putut fi stabilită cu mai multă precizie regiunea implicată în reglarea cardiovasculară.

şi s-a putut demonstra că există un anumit grad de localizare a funcţiei în cadrul acelei regiuni. Punctele din care reglarea sistemului vascular poate fi modificată sînt situate în tegment, caudal faţă de porţiunea de mijloc a punţii Varoli şi cranial faţă de obex sau limita superioară a măduvei spinării (vezi fig. 420 pentru limitele anatomice generale).

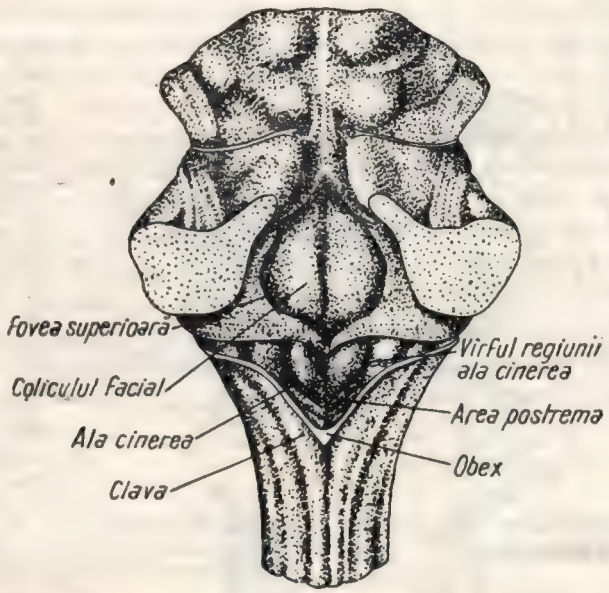


Fig. 420. — Reprezentarea planşeului celui de-al IV-lea ventricul al creierului uman.

În cadrul tegmentului, regiunile din care se pot provoca vasoconstricţia şi cardioacceleraţia* — cuprinse sub denumirea generică de „centru presor" — sînt distribuite prin formaţiunea reticulară laterală a celor două treimi rostrale ale bulbului (fig. 421). Regiunile din care se pot produce o diminuare a activităţii vasoconstrictoare şi o scădere a ritmului cardiac, „centrul depresor", sînt situate în special în formaţiunea reticulară a jumătăţii caudale a bulbului. (Pînă în prezent nu au fost obţinute dovezi în sensul că fibrele vasodilatatoare în sine ar putea fi activate prin stimularea tegmentului bulbar). Fiecare din aceşti centri este un centru reflex. Distrugerea „centrului presor" suprimă efectele activării aferenţilor periferici, care în mod normal produc vasoconstricţia dar nu modifică reflexele „depresoare". Acestea se menţin atît timp cît „centrul depresor" este indemn. În mod similar, în cazul distrugerii „centrului depresor" mecanismele presoare reflexe rămîn nemodificate. Amănuntele interacţiunii funcţionale a acestor doi centri, ca şi legăturile lor cu alte structuri din tegment, mai trebuie elucidate. Ambii centri trimit axoni spre neuronii vasoconstrictori ai măduvei spinării, iar activitatea căii comune finale pare să reprezinte suma algebrică a reglării lor. (Se menţionează de obicei alte subdiviziuni funcţionale ale centrului vasomotor bulbar, şi anume centrul cardioaccelerator, cardioinhibitor şi venomotor; aceştia

* În multe studii, modificările presiunii sanguine reprezintă criteriul unei stimulări bulbare eficiente sau al unei distrugeri. Astfel de modificări de presiune reflectă atît variaţiile vasculare, cît şi pe cele cardiace. Date suplimentare asupra reglării cardiace, pot fi găsite în capitolul al 32-lea.

sînt însă mai curînd termeni convenționali, ei nu reprezintă entități anatomice).

Activitatea tonică a neuronilor „centrului presor" — și există unele dovezi că neuronii din centrul depresor sînt în mod similar activi — este

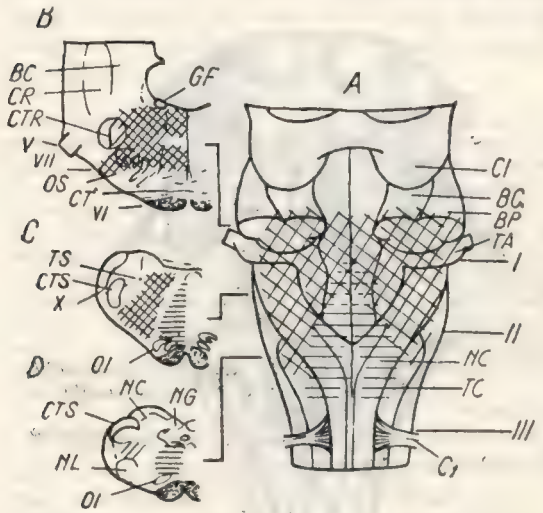


Fig. 421. — Localizarea centrilor „presori" (haşurarea încrucişată) şi centrilor „depresori" (haşurarea orizontală) în bulb la pisică. A — diagrama trunchiului cerebral; *B, C, D* — secțiuni transversale ale trunchiului cerebral la nivelurile I, II și III în *A*; *TA* — tubercul auditiv; *BC* — *brachium conjunctiva*; *BP* — *brachium ponti*; C_1 — primul nerv cervical; *NC* — nucleul cuneat; *GF* — *genu facialis*; *NG* — nucleul gracil; *CI* — colicului inferior; *OI* — nucleul olivar inferior; *NL* — nucleul reticular lateral; *CR* — corpul restiform; *OS* — nucleul olivar superior; *CTS* — calea trigeminală spinală; *CT* — corpul trapezoidal; *TC* — *tuberculum cinereum*; *TS* — tractul solitar; *V, VI, VII, X* — nervii cranieni corespunzători; *I, II, III* — nivelurile secțiunii transversale. (După Alexander, *J. Neurophysiol.*, 1946, *9*: 205).

endogenă. Cu alte cuvinte, neuronii continuă să se descarce ritmic după ce reglarea nervoasă prin aferențele periferice și centrii superiori a fost supri-

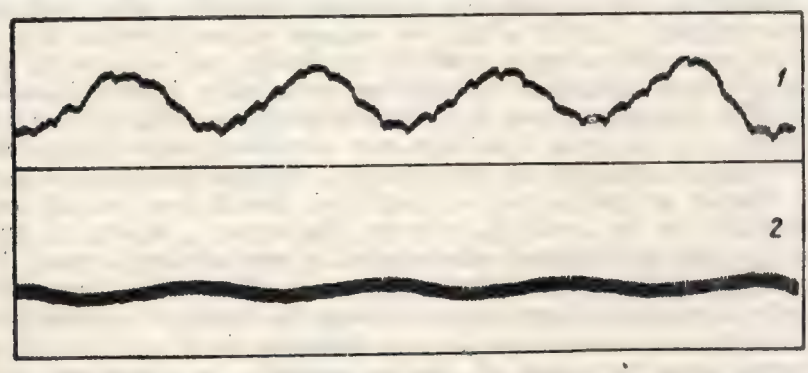


Fig. 422. — Unde vasomotorii ritmice ale presiunii sanguine la cîine (unde Traube-Hering). Traseul de sus *(1)* reprezintă presiunea sanguină înregistrată cu manometrul cu mercur; traseul de jos *(2)* a fost înregistrat cu manometrul Hürthle. Șapte unde respiratorii distincte ale presiunii sanguine pot fi recunoscute pe fiecare undă mare (Dawson).

mată, atît timp cît mediul lor chimic este menținut în limite normale. Deci activitatea lor este fundamental legată de compoziția chimică a lichidului

interstiţial care îi înconjură, deşi această activitate este modificată prin impulsurile nervoase care ajung la neuroni.

Înregistrările impulsurilor nervoase în fibrele vasoconstrictoare care merg spre arteriole arată că, în condiţii experimentale şi în cazul unui animal anesteziat sau decerebrat, „centrul presor", se descarcă continuu şi oarecum ritmic. Ritmul grupelor de impulsuri este deseori asociat cu ritmul respirator ; alteori el este în legătură cu frecvenţa cardiacă, deşi deseori nu prezintă nici o legătură cu vreun alt fenomen ciclic care are loc în corp. În anumite condiţii neobişnuite, „centrii" pot prezenta alte variaţii ritmice de activitate, care se manifestă prin creşteri şi descreşteri periodice ale presiunii arteriale generale (fig. 422) ; undele sînt mult mai lungi decît cele asociate cu mişcările respiratorii. Aceste variaţii periodice ale presiunii sanguine sînt ocazional observate experimental, dar cauza lor nu este lămurită. Ele sînt de obicei denumite undele Traube-Hering, deşi acest termen ar trebui de fapt să fie rezervat pentru undele sincrone cu mişcările respiratorii pe care Traube le-a observat la animale cu toracele deschis şi cu diafragmul paralizat. Aceste unde rezultă de asemenea din variaţiile ritmice ale activităţii centrilor vasoconstrictori. În timpul somnului apar şi unele variaţii în formă de unde mult mai lungi. Aceasta se datoreşte, fără îndoială, unei schimbări ritmice a tonusului în centrii vasomotori.

Reglarea nervoasă a centrului vasomotor bulbar. Pentru a uşura descrierea, fibrele senzoriale care acţionează asupra centrilor vasomotori spinali şi bulbari pot fi clasificate în fibre aferente „depresoare" şi „presoare", în funcţie de tipul răspunsului cardiovascular care urmează după o creştere a activităţii lor.

Fibrele aferente depresoare. Adventicea şi media arcului aortei, rădăcina arterei nenumite şi porţiunile proximale ale arterei carotide interne sînt inervate de terminaţii nervoase similare cu organele tendinoase Golgi, prin ramurile aortice ale vagilor, respectiv ramurile sinusoidale ale nervilor glosofaringieni (fig. 423). Aceste terminaţii sînt în mod normal stimulate prin creşterea capacităţii vaselor respective, creştere care rezultă dintr-o ridicare a presiunii sîngelui din interiorul lor ; aceste fibre senzoriale sînt proprioceptorii aparatului cardiovascular (fig. 424 *A*). Cu cît pre-

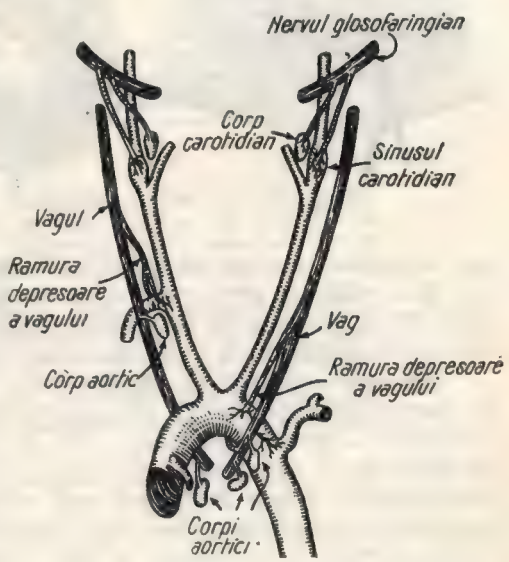


Fig. 423. — Diagramă ilustrînd poziţia şi inervaţia sinusurilor carotidiene şi arcului aortic, împreună cu corpii carotidieni şi aortici.

siunea internă este mai mare, cu atît se inciță mai rapid terminațiile individuale și cu atît este mai mare numărul terminațiilor excitate. La toate presiunile înregistrate la iepurele normal, unele terminații se descarcă, iar creșterea de presiune care rezultă din descărcarea sistolică este însoțită de o creștere a numărului de impulsuri pe secundă în fibrele active la sfîrșitul diastolei și de o mărire a numărului de fibre active în timpul sistolei. Cînd presiunea sîngelui din rezervorul arterial scade sub normal, descărcările de impulsuri de la acești receptori din arterele mari descresc progresiv. Deoarece receptorii descarcă în mod continuu impulsuri „depresoare" în cazul

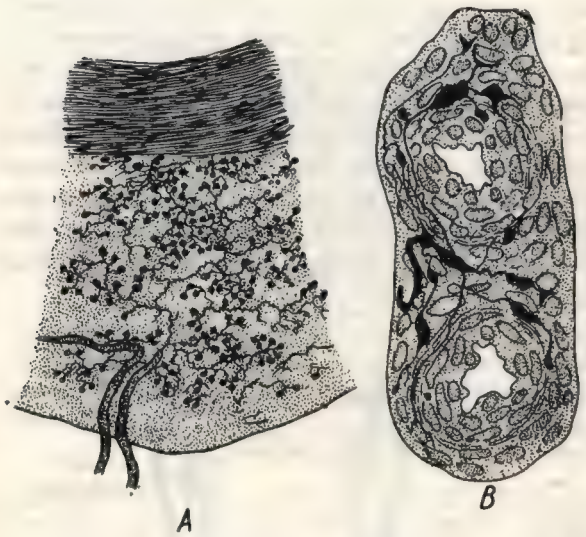


Fig. 424. — Diagramă reprezentînd caracteristicile terminațiilor aferente din sinusul carotidian (A) și corpul carotidian (B). (După De Castro).

unor niveluri normale ale presiunii sanguine, sistemul poate fi reglat atît față de o scădere, cît și față de o creștere a presiunii. Pentru acest motiv, aceste fibre aferente de la arterele mari sînt frecvent denumite nervi „tampon", prin analogie cu o soluție care reduce la minimum modificările pH.

Efectele centrale ale descărcărilor de impulsuri de la acești receptori din pereții arteriali pot fi ilustrate prin stimularea electrică, fie a ramurii sinusoidale a glosofaringianului, fie a componentei vagale separate — nervul depresor — din aorta unui iepure, cînd acțiunea compensatoare a celorlalte impulsuri a fost suprimată prin secționare sau paralizie. Ritmul cardiac și amplitudinea contracțiilor sînt diminuate; rezistența periferică este micșorată printr-o vasodilatație în patul splanhnic, piele, glandele salivare și mușchii scheletali, proporția reducerii fiind în funcție de intensitatea și durata stimulării. În același timp, tonusul venelor patului splanhnic descrește, deoarece venoconstrictorii sînt inhibați, iar sîngele tinde să se acumuleze în patul splanhnic și splină. În consecință, întoarcerea venoasă la inimă scade, iar debitul cardiac și presiunea sanguină descresc de asemenea (fig. 425 *B*). Volumul mediu de sînge din rezervorul arterial se micșorează, în timp ce volumul sanguin din partea venoasă a marii circulații crește. (Efectele cardiace vor fi discutate mai amănunțit în capitolul următor). Efecte similare pot fi obținute prin comprimarea arterei carotide interne

pentru a mări presiunea din sinus, prin stimularea electrică a pereţilor sinusului sau prin provocarea artificială a creşterii presiunii în interiorul vasului.

Dimpotrivă, o *reducere* a numărului de impulsuri care ajung de la terminaţiile aortice şi sinusoidale la centrul vasomotor bulbar, poate fi realizată în mod firesc printr-o scădere a presiunii din artere, sau experimental, prin secţionarea transversală a nervilor depresori. În ambele cazuri, rezultatul este o creştere a presiunii sanguine sistemice ca o consecinţă a: 1) unei creşteri a rezistenţei periferice (în special prin vasoconstricţia din patul

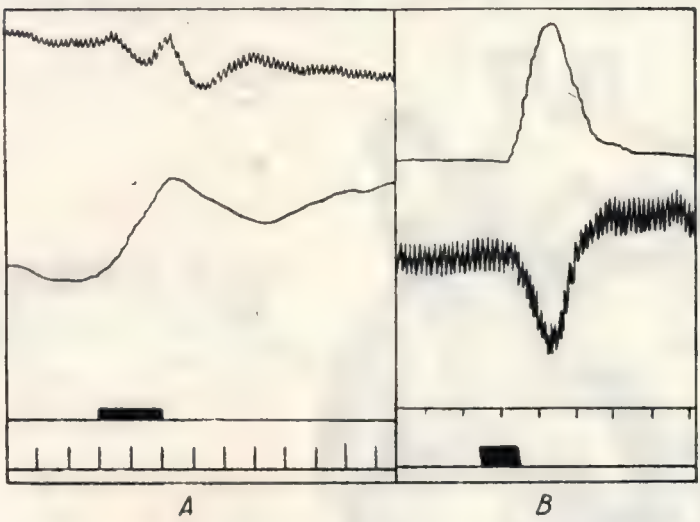


Fig. 425. — *A* — excitarea vasodilatatorilor ilustrată printr-o creştere a volumului urechii *(curba din mijloc)* în timpul stimulării fibrelor depresoare ale vagului. *Curba de sus:* presiunea sanguină. Secţiune simpatică cervicală. Timpul în intervale de 10 secunde. *B* — volumul intestinal *(curba de sus)* creşte în timpul stimulării terminaţiei centrale a vagului (depresor), datorită inhibării vasoconstrictorilor pe măsură ce scade presiunea sanguină *(curba de jos)*. Timpul în intervale de 10 secunde. (Din Bayliss, *Proc. Roy. Soc.*, 1908, *80B:* 339; Bayliss, *The vasomotor system*, New York, Longmans, Green & Co., 1923).

splanhnic, deşi arteriolele din alte regiuni pot fi de asemenea interesate, însă într-o măsură mai mică) şi 2) unei creşteri a debitului cardiac, pe măsură ce venele splanhnice şi ale splinei îşi micşorează dimensiunile pentru a mări fluxul sanguin spre inimă [21].

Regiuni similar sensibile la presiune par să existe în organele şi structurile irigate de vasele celiace şi mezenterice. După o scădere a presiunii sanguine la un animal la care cei patru nervi depresori şi centrul vasomotor bulbar au fost îndepărtaţi, se produc constricţia vaselor membrelor şi o micşorare de volum a splinei. În cazul unei creşteri a presiunii sanguine, modificările din vasele splinei şi ale membrelor sînt îndreptate în direcţii opuse.

Există unele dovezi cu privire la faptul că fibrele amestecate cu alţi nervi din vasele sanguine ale pielii şi viscerelor — peritoneu, anus, vagin şi cordonul spermatic — pot de asemenea realiza o scădere a presiunii sanguine, prin producerea unei vasodilataţii în regiunea splanhnică. Astfel, stimu-

larea nervului sciatic şi a altor nervi micşti poate produce vasodilataţia dacă nervii sînt: 1) răciţi, 2) stimulaţi într-un anumit stadiu al regenerării sau 3) activaţi prin stimuli slabi sau pe cale mecanică. Aceste fibre depresoare din nervii spinali se conectează central cu neuronii internunciali, pentru a se termina în bulb.

Fibrele aferente presoare. Majoritatea nervilor aferenţi conţin fibre care, dacă sînt excitate, provoacă o creştere a presiunii arteriale, independent atît de efectele cardiace, cît şi de secreţia de adrenalină. Impulsurile urmează o cale spinală, care sugerează că fibrele presoare sînt fibre pentru durere. Indiferent care ar fi sursa şi traiectul lor spre centrii vasomotori,

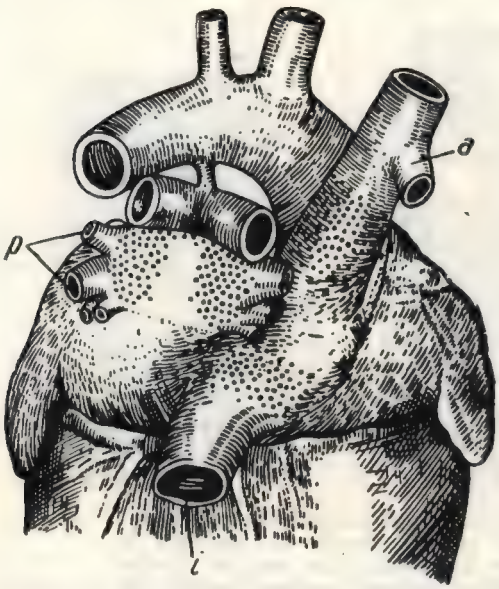


Fig. 426. — Inima unei pisici văzută dorsal. Punctele de pe rădăcinile venelor arată distribuţia receptorilor subendoteliali. *a* — venele azygos; *i* — vena cavă inferioară; *p* — venele pulmonare. (După Nonidez, *Amer. J. Anat.*, 1937, *61*: 203).

impulsurile îşi exercită efectul prin stimularea centrilor „presori" şi inhibarea centrilor „depresori".

Pereţii porţiunilor intrapericardice ale venelor cave şi venelor pulmonare conţin terminaţii senzoriale care se aseamănă foarte mult cu baroreceptorii sinusului carotidian (fig. 426). Aceste terminaţii inervate de fibrele nervului vag sînt considerate a fi receptori de tensiune, care semnalează o creştere a volumului sanguin în cavităţile asociate şi, prin activitatea lor, produc o acceleraţie cardiacă (reflexul Bainbridge). Expansiunea experimentală a rădăcinilor venelor mari duce la cardioacceleraţie, care este suprimată prin secţionarea vagului. Mecanismul reflex deservit de aceşti receptori pare să asigure o transferare mai rapidă a sîngelui din partea venoasă în partea stîngă a inimii; acest mecanism este considerat a fi în legătură cu acceleraţia cardiacă din timpul exerciţiului muscular. Se susţine că o creştere asociată a rezistenţei periferice, datorită vasoconstricţiei, însoţeşte cardioacceleraţia caracteristică reflexului Bainbridge. Acest aspect al reflexului s-ar opune acţiunii nervilor sino-carotidieni şi aortici şi poate, de exemplu, duce la o creştere a presiunii, care ar fi utilă pentru creşterea fluxului sanguin în timpul unui exerciţiu.

Gammon şi Bronk [15] au înregistrat descărcări de la extremitatea periferică a nervului splanhnic şi au constatat că impulsurile sînt realizate în fibrele sale aferente prin distensia vaselor. Impulsurile pornesc din corpusculii Paccini din mezenter, ca rezultat al deformării lor mecanice prin distensia atît a vaselor învecinate, cît şi a celor intrinsece. Creşterea distensiei vaselor măreşte frecvenţa descărcărilor de impulsuri şi viceversa. Efectele reflexe ale acestor descărcări nu au fost determinate, dar există unele dovezi în sensul că ele ar activa fibrele vasoconstrictoare spre intestin.

Reglarea prin centrii superiori. S-a arătat că stimularea celulelor localizate în nucleii hipotalamici posteriori şi laterali determină o creştere a presiunii sanguine. Creşterea se datoreşte în special vasoconstricţiei, dar în acelaşi timp poate exista o descreştere — nedecelată — a tonusului vasodilatator. Legăturile scoarţei cerebrale cu centrii vasomotri mai trebuie studiate. Deşi s-a observat că stimularea corticală provoacă creşterea presiunii

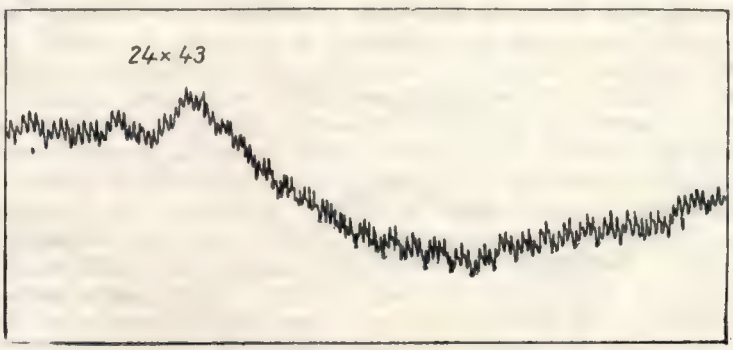


Fig. 427. — Curba pletismografică a antebraţului. Volumul braţului a fost înregistrat cu ajutorul unui tambur cu contragreutate; înregistrarea indică undele pulsatile. O problemă de aritmetică mintală — produsul dintre 24 şi 43 — a cauzat o constricţie considerabilă a braţului.

sanguine, studiile pletismografice pe om demonstrează clar că centrii sînt afectaţi în sens presor sau depresor prin stări şi activităţi psihice. Activitatea mintală, în special interesul mintal, este urmat de constricţia vaselor sanguine ale pielii — un efect presor (fig. 427). Pe de altă parte, senzaţiile de jenă sau ruşine sînt deseori asociate cu un efect depresor — o dilataţie a vaselor pielii, manifestată de exemplu prin roşirea feţei. În orice caz trebuie presupus că impulsurile din căile intracentrale între scoarţă, hipotalamus şi bulb modifică nivelurile tonusului vasoconstrictor şi dilatator.

Reglarea chimică

Reglarea chimică a centrului vasomotor bulbar. *Prin corpusculii carotidieni şi aortici.* În interiorul acestor corpusculi, fibrele aferente care trec prin nervii glosofaringieni de la corpii carotidieni şi prin nervii vagi de la corpii aortici şi preganglionari se ramifică în jurul celulelor epiteliale intrinseci pentru a se termina în proeminenţe reticulate (fig. 424 *B*). Aceste terminaţii reticulate sînt excitate de părţile constitutive ale lichidului care le înconjură şi sînt active din punct de vedere al tonu-

sului la presiuni normale ale bioxidului de carbon şi oxigenului din sîngele arterial. O creştere a presiunii bioxidului de carbon din sîngele care perfuzează regiunea sinusului şi corpului carotidian determină o creştere a frecvenţei descărcărilor de impulsuri în fibrele nervoase individuale, precum şi o creştere a numărului de fibre active. Un efect similar se constată după o scădere a presiunii de oxigen. Dimpotrivă, dacă scade presiunea bioxidului de carbon sau dacă creşte presiunea oxigenului, activitatea nervoasă scade sub aceea care are loc în cazul unor concentraţii normale.

Efectele impulsurilor de la corpul carotidian asupra centrului vasomotor bulbar au fost puse în evidenţă izolînd regiunea carotidiană de restul circulaţiei, dar lăsînd nervul său intact şi perfuzînd apoi regiunea. Perfuzarea regiunii sinuzale cu un lichid acid măreşte în mod reflex presiunea arterială printr-o creştere a frecvenţei cardiace şi a rezistenţei periferice; dacă însă perfuzatul este alcalin, presiunea scade, ca rezultat al unei bradicardii cauzate de creşterea activităţii centrului cardioinhibitor şi descreşterea rezistenţei periferice prin dilataţia arteriolară. Tot astfel, o creştere a presiunii bioxidului de carbon din sînge, fără modificarea pH, intensifică activitatea centrilor cardioacceleratori şi vasoconstrictori, determinînd creşterea presiunii arteriale, în timp ce scăderea presiunii bioxidului de carbon produce efectul contrar. Mai departe, dacă regiunea sinusului carotidian a unui animal este perfuzată ca o parte a circulaţiei unui al doilea animal ce respiră un amestec gazos sărac în oxigen, presiunea arterială este mărită în mod similar prin vasoconstricţie şi cardioacceleraţie. Efectele modificărilor de nivel al activităţii chemoceptorilor asupra tonusului venomotor sau asupra debitului cardiac nu au fost studiate. Totuşi, pare puţin probabil ca aceşti receptori să influenţeze numai musculatura arteriolară, deşi dovezile existente arată că singurul segment diferit al căii lor reflexe este porţiunea simpatică toracolombară. În capitolul al 37-lea se va arăta că aceşti chemoceptori modifică respiraţia, în vederea menţinerii unei aprovizionări adecvate cu oxigen a ţesuturilor.

Acţiunea directă asupra centrilor vasomotori. Pe lîngă influenţa chemoceptorilor periferici, activităţile centrilor vasomotori sînt modificate direct prin variaţiile compoziţiei sîngelui care îi irigă. Astfel, cînd un animal prezintă o hiperventilaţie pulmonară, iar presiunea bioxidului de carbon din sînge descreşte, presiunea sanguină scade, în parte datorită unei vasodilataţii în regiunea splanhnică (fig. 428 *A*). O dată cu reinstalarea ventilaţiei pulmonare normale şi cu creşterea presiunii bioxidului de carbon din sînge, presiunea sanguină se măreşte, iar volumul intestinal scade [8]. În schimb, o creştere artificială a conţinutului în bioxid de carbon al aerului alveolar şi al sîngelui are ca urmare o vasoconstricţie a suprafeţei splanhnice, însoţită de o creştere a presiunii sanguine. O dată cu scăderea presiunii bioxidului de carbon, volumul intestinal creşte, ceea ce denotă o vasodilataţie; în acelaşi timp presiunea sanguină revine la normal.

Variaţiile de presiune arterială determinate prin modificarea concentraţiei ionilor de hidrogen şi a presiunii bioxidului de carbon din sînge sînt similare, dar nu identice. Dale şi Evans [8], de exemplu, au descoperit că variaţiile mari produse adăugînd sîngelui un acid fixat sau o bază au un efect surprinzător de redus asupra circulaţiei. O reducere a presiunii oxigenului din aerul inspirat, aşa cum se poate obţine dînd unui preparat decerebrat să respire nitrogen, este însoţită de o vasoconstricţie în regiunea splanhnică şi de o creştere a presiunii sanguine.

Acţiunea directă asupra arteriolelor. Substanţele chimice care dau naştere constricţiei şi relaxării arteriolare printr-o acţiune directă asupra acestor vase, pot fi împărţite în două grupe: metaboliţii şi hormonii. Primul grup include bioxidul de carbon, oxigenul, hidrogenul şi ionii de hidroxil; al doilea grup cuprinde adrenalina, simpatina E şi I (vezi mai jos), vasopresina (pitresina) şi renina. Metaboliţii exercită un efect local asupra arteriolelor, iar hormonii un efect general.

Metaboliţii. Experienţele în care porţiuni ale sistemului vascular au fost perfuzate cu soluţie Ringer sau cu sînge au demonstrat că o creştere

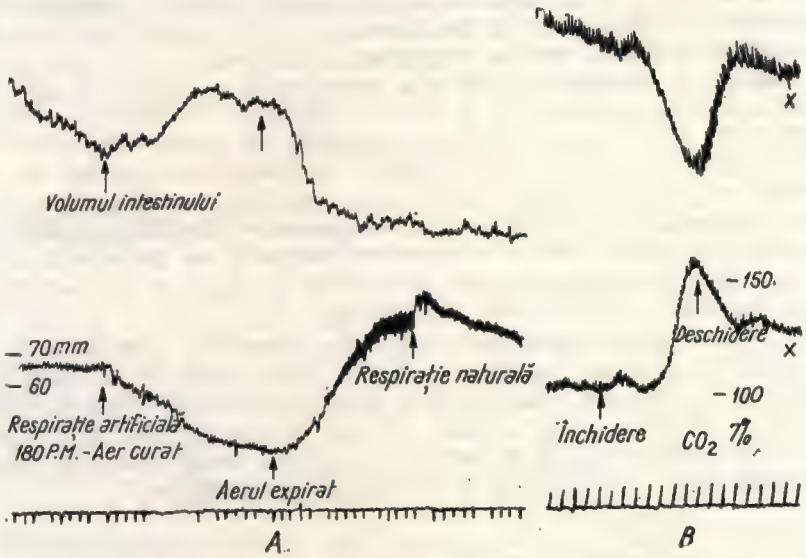


Fig. 428. — Înregistrări kimografice ilustrînd: *A* — scăderea presiunii sanguine sistemice care însoţeşte hiperventilaţia (Dale şi Evans); *B* — creşterea presiunii sanguine *(curba de jos)* şi scăderea volumului intestinal *(curba de sus)*, cînd se adaugă aerului inspirat 7% CO_2 (Mathison). (Din Dale şi Evans, *J. Physiol.*, 1922, *56:* 125; şi Mathison, *ibid*, 1911, *42:* 283).

a concentraţiei ionilor de hidrogen, o mărire a presiunii bioxidului de carbon sau o reducere a presiunii oxigenului din lichidul de perfuzare tinde să relaxeze arteriolele printr-o acţiune directă. Invers, o creştere a concentraţiei ionilor de hidroxil sau o ridicare a presiunii de oxigen are un efect constrictor. În condiţii normale, concentraţia ionilor de hidrogen tinde să crească într-un ţesut activ, datorită producţiei mărite şi acumulării locale de bioxid de carbon sau acid lactic; concomitent scade presiunea de oxigen din ţesut. Ambele situaţii favorizează dilataţia arteriolară şi o creştere compensatoare a fluxului sanguin. Astfel efectele locale ale unei creşteri a presiunii bioxidului de carbon şi ale unei scăderi a presiunii oxigenului sînt opuse celor care sînt exercitate prin corpusculii carotidieni şi aortici sau, în cazul bioxidului de carbon, direct asupra centrilor vasomotori. Totuşi, cele două acţiuni sînt complementare; acţiunea prin sistemul nervos, respectiv constricţia arteriolară generală prin creşterea presiunii sanguine determină mărirea vitezei fluxului prin arteriolele dilatate local.

Hormonii. Adăugarea unor mici cantităţi din secreţia medulosuprarenală la sîngele circulator, fie prin injectare intravenoasă, fie printr-o activitate crescută a glandei, exercită asupra arteriolelor unui ţesut dat aceeaşi influenţă ca stimularea inervaţiei simpatice a ţesutului. Arteriolele din piele, din membranele mucoase şi din patul splanhnic se contractă, iar arteriolele muşchilor scheletali se dilată.

Această diferenţă de efect pare să fie explicată de faptul că secreţia medulosuprarenalei nu este o singură substanţă, ci un amestec conţinînd noradrenalină şi adrenalină. Componenta noradrenalinică exercită efectul constrictor asupra arteriolelor din patul splanhnic, piele şi membranele mucoase, pentru a întări acţiunea mediatorului liberat de fibrele eferente simpatice intrinsece. Studii recente sugerează că mediatorul denumit simpatina E de Cannon şi colaboratorii săi este noradrenalina; acţiunea sinergică a secreţiei medulosuprarenale şi a fibrelor eferente locale este astfel uşor explicabilă. Pe de altă parte, adrenalina liberată de medulosuprarenală acţionează în legătură cu acele fibre eferente simpatice care inhibă sau dilată arteriolele muşchilor scheletali — efecte mediate de simpatina I după Cannon, dar astăzi considerate ca fiind mediate de adrenalina produsă local. Substanţele liberate de efectorii sistemului simpatic nu sînt distruse rapid; ca şi secreţiile medulosuprarenale ele circulă în sînge şi pot acţiona la o oarecare distanţă de locul în care se produc.

Deşi participarea hipofizei la reglarea normală a arteriolelor rămîne să fie stabilită, extracte din lobul posterior (*pars nervosa*) al hipofizei dau o substanţă, vasopresina, care produce vasoconstricţia arteriolelor sistemice şi a vaselor coronare şi pulmonare. Această constricţie este de durată mai scurtă decît aceea produsă de adrenalină şi o a doua injectare, efectuată curînd după prima, este urmată de obicei de o vasodilataţie.

Hormonii sexuali feminini progesteronul şi estrogenii influenţează considerabil muşchiul neted al pereţilor vaselor care irigă ovarele şi uterul; aceşti hormoni pot influenţa şi tonusul vasomotor din unele regiuni. Efectele hormonale asupra vaselor se dezvoltă mai încet decît cele produse de acţiunea nervoasă sau de metaboliţi. Dilataţia vaselor sanguine uterine este pentru prima oară observată după 20—30 de minute de la injectarea intravenoasă a hormonului estrogen. Există de asemenea unele dovezi că un hormon oarecare, neidentificat încă, eliberat de făt produce dilatarea vaselor uterine. Rolul acestor hormoni în reglarea fluxului sanguin spre uter poate fi mai important atît decît cel al metaboliţilor, cît şi al mecanismelor nervoase [26, 35].

Alte substanţe. Pe lîngă metaboliţi şi hormoni există şi alte cîteva substanţe care influenţează direct arteriolele şi merită să li se acorde atenţie. Histamina (beta-imidazoliletilamină), derivată din histidina acidă, este prezentă în toate ţesuturile mamiferelor într-o formă legată şi inactivă. Această substanţă produce dilataţia arteriolară la om, maimuţă şi cîine şi s-a sugerat că liberarea de histamină în cantităţi excesive, cînd ţesuturile sînt mutilate, poate explica scăderea presiunii sanguine şi dilataţia capilară accentuată observate în şocul traumatic. Acidul adenilic, care este una din substanţele (fosfatul este cealaltă) ce se formează cînd adenilpirofosfatul se descompune în timpul activităţii musculare, a fost pus în evidenţă în extracte din muşchiul cardiac şi din muşchii scheletali, precum şi din splină, rinichi şi creier. Injectat intravenos, produce o dilataţie generală a arteriolelor şi o încetinire a ritmului cardiac. Importanţa acidului adenilic, ca şi

aceea a histaminei, constă în faptul că poate fi aruncat în circulaţie ca rezultat al lezării ţesutului.

O altă substanţă interesantă prin acţiunea sa asupra arteriolelor este angiotonina. Un extract care poate fi obţinut din rinichi, renina, acţionează ca o enzimă asupra unui substrat asociat cu fracţiunea pseudoglobulinică a sîngelui, producînd o substanţă presoare, angiotonina. Principala acţiune a acestei substanţe pare să fie creşterea rezistenţei periferice prin vasoconstricţie, pe baza unei acţiuni directe asupra muşchilor arteriolari. La persoanele normale, angiotonina este rapid inactivată şi nu pare să aibă vreun rol în menţinerea unei presiuni sanguine normale. În schimb la bolnavii cu hipertensiune, angiotonina rămîne activă în circulaţie un timp mai îndelungat şi poate avea un rol considerabil în menţinerea unei rezistenţe periferice mărite şi implicit în menţinerea presiunii sanguine la niveluri hipertensive.

BIBLIOGRAFIE

1. ALEXANDER R. S. — *J. Neurophysiol.*, 1946, 9 : 205.
2. BAINBRIDGE F. A. — *J. Physiol.*, 1915, *50* : 65.
3. BAYLISS W. M. — *The vaso-motor system*, New York, Longmans, Green & Co., 1923.
4. BRONK D. W. şi STELLA G. — *J. cell. comp. Physiol.*, 1932, *1* : 113.
5. BURN J. H. — *Physiol. Rev.*, 1938, *18* : 137.
6. COMROE J. H. — *Amer. J. Physiol.*, 1939, *127* : 176.
7. DALE H. H. — *J. Physiol.*, 1906, *34* : 163.
8. DALE H. H. şi EVANS C. L. — *J. Physiol.*, 1922, *56* : 125.
9. DICKINSON C. J. — *J. Physiol.*, 1950, *111* : 399.
10. DONEGAN J. F. — *J. Physiol.*, 1921, *55* : 226.
11. DUGGAN J. J., LOGAN LOVE V. şi LYONS R. H. — *Circulation*, 1953, 7 : 869.
12. FLEISCH A. — *Pflüg. Arch. ges. Physiol.*, 1931, *226* : 393.
13. FOLKOW B., STROM G. şi UVNAS B. — *Acta Physiol. scand.*, 1950, *21* : 145.
14. FRANKLIN K. J. — *A monograph on veins*, Springfield, Ill., Charles C. Thomas, 1937.
15. GAMMON G. D. şi BRONK D. W. — *Amer. J. Physiol.*, 1935, *114* : 77.
16. GASKELL W. H. — *The involuntary nervous system*, New York, Longmans, Green & Co., 1916.
17. HEYMANS C. şi BOUCKAERT J. J. — *Ergebn. Physiol.*, 1939, *41* : 28.
18. HEYMANS C. şi NEIL E. — *Reflexogenic areas of the cardiovascular system*, London, J. & A. Churchill Ltd., 1958.
19. HINSEY J. şi GASSER H. S. — *Amer. J. Physiol.*, 1928, *87* : 368.
20. HOLLINSHEAD W. H. — *Amer. J. Physiol.*, 1947, *147* : 654.
21. HOLT J. P., RASHKIND W. J., BERNSTEIN R. şi GREISEN J. C. — *Amer. J. Physiol.*, 1946, *146* : 410.
22. HOLTON P. şi PERRY W. L. M. — *J. Physiol.*, 1951, *114* : 240.
23. KATZ L. N. şi JOCHIM K. — *Amer. J. Physiol.*, 1939, *126* : 395.
24. LANDGREN S. şi NEIL E. — *Acta physiol. scand.*, 1951, *23* : 158.
25. LINDGREN P. şi UVNAS B. — *Amer. J. Physiol.*, 1954, *176* : 68.
26. MARKEE J. E. — *Amer. J. Physiol.*, 1932, *100* : 32.
27. McDOWALL R. J. S. — *The control of the circulation of the blood*, New York, Longmans, Green & Co., 1938.
28. McDOWALL R. J. S. — *The control of the circulation of the blood*, London, W. A. Dawson and Sons Ltd., 1956, Suppl.
29. MATHISON G. C. — *J. Physiol.*, 1910, *41* : 416.
30. MATHISON G. C. — *J. Physiol.*, 1911, *42* : 283.
31. NONIDEZ J. — *Amer. J. Anat.*, 1953, *57* : 259.
32. NONIDEZ J. — *Amer. J. Anat.*, 1937, *61* : 203.
33. RANSON S. W. şi BILLINGSLEY P. R. — *Amer. J. Physiol.*, 1916, *41* : 85.
34. REIN H. — *Ergebn. Physiol.*, 1931, *32* : 28.
35. REYNOLDS S. R. M. — *Amer. J. Obstet. Gynec.*, 1938, *36* : 437.
36. SASSA K. şi MIYAZAKI H. — *J. Physiol.*, 1920, *54* : 203.

Capitolul al 32-lea

Reglarea debitului cardiac

Robert F. Rushmer

Reglarea ritmului cardiac

Reglarea debitului sistolic

Factorii care influenţează volumul diastolic
Faza de umplere ventriculară rapidă
Faza de umplere ventriculară lentă
Contracţia atrială
Factorii care influenţează expulzia sistolică ventriculară
Tensiunea interfasciculară
Legea lui Laplace
Modificările contractilităţii miocardice produse de activitatea simpatică
Mecanismele de reglare nervoasă

Răspunsul cardiovascular coordonat

Reglarea cardiacă la animalele intacte

Metode de măsurare a activităţii cardiace la om

Principiul lui Fick
Principiul lui Stewart
Rezerva cardiacă

Ţesuturile şi organele corpului îndeplinesc o mare varietate de funcţiuni, dintre care multe depind de fluxul sanguin prin reţeaua vasculară din ţesut. De exemplu: fluxul sanguin prin piele creşte în timpul pierderii de căldură; irigarea tractului gastrointestinal este mai intensă în cursul digestiei alimentare; muşchiul scheletic în activitate necesită un flux sanguin accelerat pentru alimentarea cu oxigen şi îndepărtarea produselor de dezasimilare. Factorii care influenţează fluxul sanguin prin diferite ţesuturi şi organe sînt prezentaţi în capitolul al 33-lea. Distribuţia sîngelui în diferitele paturi vasculare este reglată prin mecanisme vasomotorii complexe, locale şi centrale; acestea au fost discutate în capitolul al 31-lea. Cele mai multe modificări de adaptare ale fluxului sanguin implică adaptarea simultană a cantităţii totale de sînge care curge prin sistemul vascular, precum

şi creşterea corespunzătoare a cantităţii de sînge pompate de inimă. Capitolul prezent are ca obiect rolul inimii în adaptarea circulatorie generală.

Prin *debit cardiac* se înţelege cantitatea de sînge expulzată în fiecare minut, fie de către ventriculul drept, fie de către cel stîng, şi nu debitul combinat al ambelor ventricule. Această definiţie are la bază concepţia că circulaţia sistemică este legată în serie cu circulaţia pulmonară, astfel că nu se produce o trecere directă de sînge dintr-un circuit în celălalt. În mod normal, această situaţie corespunde realităţii ; face excepţie numai o parte

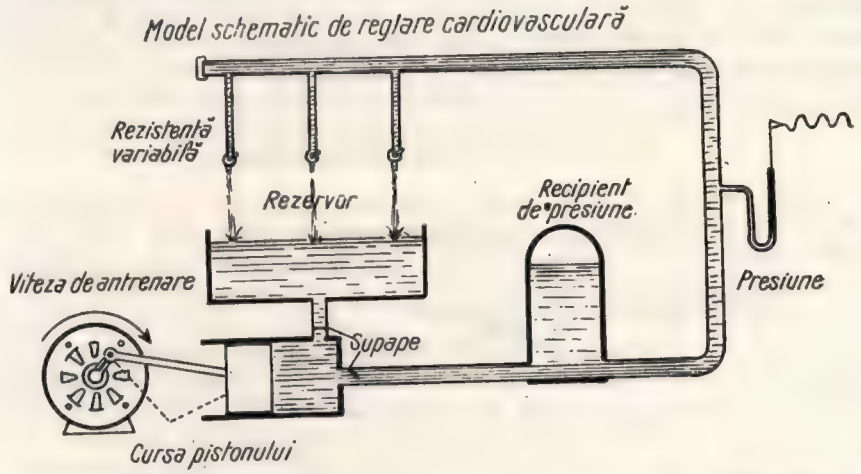


Fig. 429. — Într-un sistem hidraulic simplu, presiunea menţinută este determinată de relaţia dintre rezistenţa la curgere prin supape şi debitul pompei. O schimbare oarecare a rezistenţei la curgere (de exemplu, deschiderea supapelor) trebuie să fie urmată de o creştere promptă a debitului pompei, deoarece în caz contrar presiunea coloanei de lichid va scădea. În acelaşi mod, reglările funcţionale ale inimii şi vaselor sanguine periferice sînt intim legate. (Din Rushmer, *Cardiac diagnosis, a physiologic approach).*

din circulaţia bronhică, care se varsă în venele pulmonare. Se consideră, în general, că există o egalitate perfectă între debitul sistemic şi debitul pulmonar. În mod similar, debitele medii ale ventriculelor drept şi stîng sînt considerate ca fiind identice, iar valoarea obţinută pentru debitul unui ventricul este socotită valabilă şi pentru celălalt. Prin împărţirea debitului cardiac mediu (ml/min.) cu ritmul cardiac (contracţii/min.) se obţine volumul mediu expulzat la fiecare contracţie cardiacă, adică *debitul sistolic.*

O creştere bruscă a fluxului sanguin printr-un pat vascular mare (de exemplu, la muşchiul în activitate), care depăşeşte limitarea compensatoare a fluxului sanguin prin alte paturi vasculare, trebuie să fie însoţită de o creştere corespunzătoare a debitului cardiac, pentru a preveni schimbări violente ale presiunii arteriale. Să considerăm un sistem hidraulic simplu, constînd dintr-o pompă mecanică cu supape reglabile (fig. 429). Dacă o supapă oarecare se deschide brusc, curgerea se va intensifica, iar presiunea de perfuzie va scădea brusc, afară de cazul cînd debitul pompei creşte în mod corespunzător, prin mărirea vitezei sau cursei pistonului. În mod similar, o vasodilataţie bruscă, neînsoţită de creşterea corespunzătoare a

debitului cardiac, va produce o scădere a presiunii arteriale. Este clar că pentru a asigura coordonarea continuă a circulației, mecanismele de reglare a debitului cardiac trebuie să aibă o legătură intimă cu mecanismele de reglare vasomotorie.

Fluxul prin sistemul hidraulic reprezentat în fig. 429 este mai intens atunci cînd debitul pompei se mărește fie în urma creșterii cilindreei *, fie în urma accelerării vitezei de pompare. În mod similar, cantitatea de sînge pompată în fiecare minut prin circuitul sistemic depinde de ritmul cardiac (pulsații/min.) și de debitul sistolic al ventriculului stîng. Deși răspunsurile cardiovasculare coordonate implică modificări de adaptare *simultane* ale ritmului cardiac și ale debitului sistolic, este mai potrivit să prezentăm aceste două mecanisme în mod separat.

Reglarea ritmului cardiac

În mod normal, ritmul cardiac este determinat de descărcarea periodică de impulsuri excitatorii la nivelul nodulului sinoatrial (S-A). Activitatea de centru de comandă al inimii a nodulului S-A este discutată în

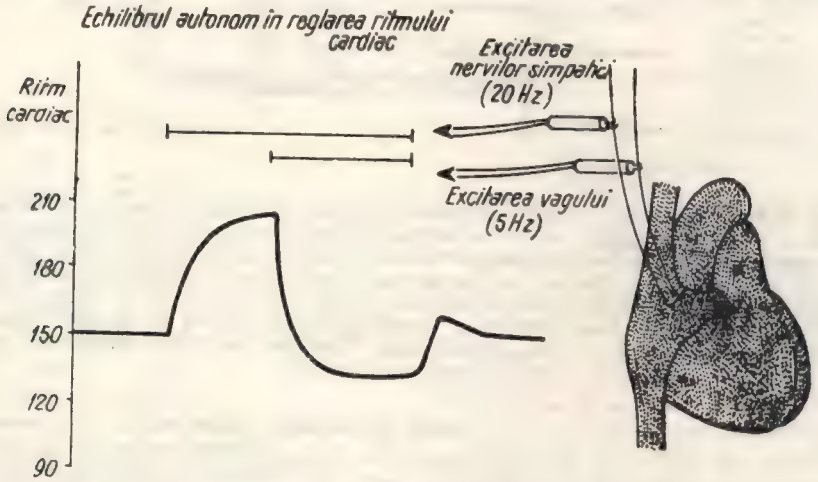


Fig. 430. — Nervii autonomi care inervează nodulul sinoatrial influențează în mod direct ritmul cardiac. De exemplu, excitarea nervilor simpatici prin aplicarea unui curent electric cu frecvența de 20 Hz produce accelerarea ritmului cardiac. Excitarea simultană a nervului vag are un efect moderator care depășește efectul accelerator menționat, provocînd scăderea ritmului cardiac sub nivelul inițial. Așadar ritmul cardiac este determinat de echilibrul dintre reglările autonome la nivelul centrului de comandă al inimii.

capitolul al 27-lea. Ritmul cardiac este influențat în mod continuu de nervii simpatici și parasimpatici, care inervează în mod abundent regiunea nodulului S-A. Intensificarea descărcării simpatice produce accelerarea ritmului

* Cilindreea unei pompe este volumul de cilindru cuprins între pozițiile extreme pe care le ia fața pistonului în cursul mișcării lui în cilindru. Ea este egală cu produsul dintre suprafața pistonului și cursa pistonului *(N. trad.)*.

cardiac, în timp ce descărcarea fibrelor parasimpatice ale nervului vag are ca efect încetinirea ritmului cardiac. Dacă se secţionează nervii simpatici şi parasimpatici care duc la inimă, ritmul cardiac va fi mai ridicat decît cel normal, ceea ce sugerează preponderenţa efectelor vagale în starea de repaus.

Modificările ritmului cardiac în timpul activităţii normale implică adaptarea echilibrului dintre efectele celor două complexe de nervi autonomi. Dacă se plasează electrozi de excitare pe nervii autonomi (fibre parasimpatice ale nervului vag şi fibre simpatice) care duc la inimă, ritmul cardiac poate fi adus la orice nivel dorit, prin modificarea adecvată a frecvenţei excitării aplicate unuia sau ambilor nervi (fig. 430). În acelaşi mod se pot efectua adaptări normale ale ritmului cardiac prin intermediul inervaţiei reciproce din sistemul nervos central, deoarece ritmul cardiac poate fi accelerat prin reducerea frecvenţei de descărcare a nervului vag, prin intensificarea activităţii simpatice sau prin diminuarea activităţii parasimpatice asociată cu mărirea activităţii simpatice.

Reglarea debitului sistolic

La sfîrşitul secolului trecut era admisă existenţa unei reglări nervoase, atît a ritmului cardiac, cît şi a debitului sistolic. În epoca aceea au fost dezvoltate tehnici prin care o inimă de mamifer izolată de corp putea fi menţinută în activitate pe cale artificială printr-o perfuzare adecvată. Starling şi colaboratorii lui [7, 8] au realizat un preparat cardiopulmonar îmbunătăţit, care permite reglarea experimentală a presiunii şi a afluxului sanguin în ventriculul drept, a rezistenţei la ieşirea sîngelui din ventriculul stîng şi a ritmului cardiac. Modificările volumului ventricular combinat au fost înregistrate cu ajutorul unui cardiometru (fig. 431 *A*).

În aceste condiţii experimentale, creşterea afluxului în ventriculul drept producea o distensie ventriculară progresivă, o dată cu creşterea debitului sistolic. De asemenea, volumele ventriculare diastolic şi sistolic se măreau o dată cu creşterea presiunii de expulzie, în urma măririi rezistenţei la curgere. Cu alte cuvinte, volumul diastolic ventricular se mărea ca răspuns la creşterea, fie a afluxului de sînge, fie a sarcinii produse de presiune. Otto Frank demonstrase anterior că ventriculul de broască răspunde la fel ca şi muşchiul scheletal izolat, şi anume că — între anumite limite — ambii dezvoltă o tensiune contractilă din ce în ce mai mare atunci cînd se contractă la grade din ce în ce mai mari de alungire (vezi fig. 431 *B*). În celebra conferinţă pe care a ţinut-o la Cambridge în 1915, Starling [16] a enunţat „legea inimii", care stabilea că „energia de contracţie este în funcţie de lungimea fibrei musculare". Concluzia lui a fost următoarea:

„Adaptarea inimii la variaţiile cerinţelor impuse ei se produce la fel de bine şi după distrugerea totală a nervilor care leagă inima cu sistemul nervos central. Astfel, trebuie să tragem concluzia că mecanismul de dirijare, datorită căruia inima este capabilă să efectueze un lucru mecanic mai mare sau mai mic în concordanţă cu cantitatea de sînge care urmează să fie expulzată şi cu rezistenţa la curgere opusă de către presiunea arterială, trebuie să fie situat chiar în pereţii inimii şi probabil în fibrele musculare din care aceşti pereţi sînt formaţi".

Majoritatea cercetătorilor au interpretat *ad literam* aceste afirmaţii, considerînd că ele stabilesc că mecanismele principale care reglează elibe-

rarea de energie şi debitul sistolic depind de gradul de distensie diastolică, adică de lungimea fibrelor miocardice. Observaţiile asupra funcţiei inimii izolate, descrise de Starling, au fost confirmate în mod repetat de un mare număr de cercetători, iar legea inimii a fost atît de universal acceptată, încît foarte multe probe contradictorii au fost trecute cu vederea sau ignorate.

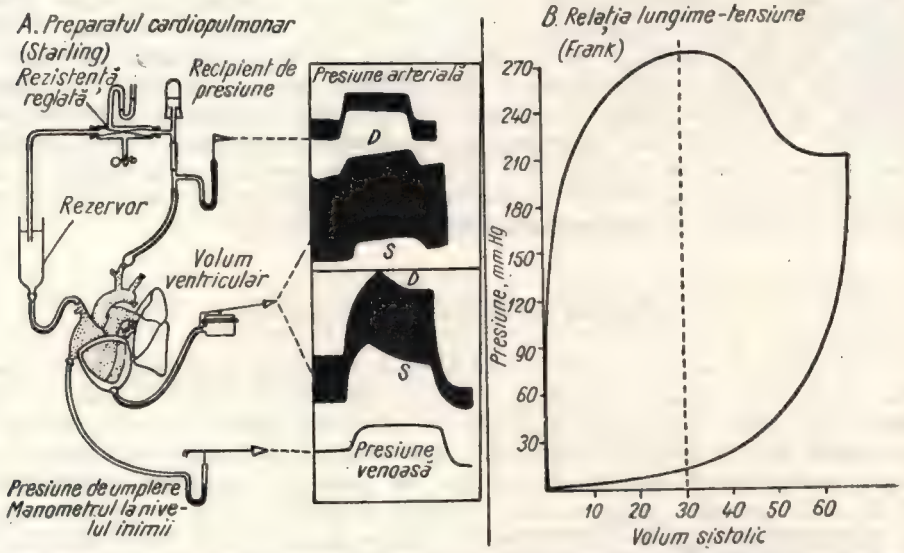


Fig. 431. — *A* — Ventriculele preparatului cardiopulmonar răspund unei sarcini de lucru sporite (creşterea presiunii arteriale sau a afluxului sanguin) prin creşterea distensiei diastolice. Această observaţie sugerează că energia eliberată de miocard a fost determinată de lungimea fibrelor miocardice. *B* — diagrama lungime-tensiune obţinută de Otto Frank de la un miocard de broască a fost utilizată pentru a ilustra concepţia lui Starling, că o dată cu alungirea progresivă — între anumite limite — a miocardului s-a dezvoltat şi o tensiune contractilă mai mare. Scările grafice ale presiunii şi volumului reprezintă evaluarea lui Starling a valorilor pentru om. (Din Rushmer, *Cardiac diagnosis, a physiologic approach).*

În general, concepţia lui Starling a fost interpretată în sensul că ea implică existenţa unei tendinţe de golire aproape completă a ventriculului normal şi de mărire a volumului diastolic ventricular o dată cu creşterea debitului sistolic. La cîini [9] şi la om [14] s-au obţinut date radiografice care arată că mărirea debitului sistolic nu este însoţită totdeauna de o distensie diastolică. În realitate, creşterea debitului sistolic *se produce în mod obişnuit printr-o expulzie sistolică mai deplină.* Stead şi Warren [17] au prezentat date provenind de la bolnavi la care modificările debitului cardiac nu erau în mod necesar asociate cu schimbări corespunzătoare ale presiunilor diastolice ventriculare drepte. Deoarece volumul diastolic nu a fost măsurat direct, aceste date nu s-au bucurat de un credit prea mare din partea cercetătorilor care considerau că legea lui Starling este mecanismul dominant. În general, datele care proveneau de la inimi izolate sau exteriorizate tindeau să confirme concepţia lui Starling, în timp ce observaţiile făcute asupra subiecţilor intacţi (oameni şi animale) nu erau compatibile cu acest punct de vedere. În ultimii ani s-au acumulat probe în favoarea tezei că mecanis-

mele de reglare nervoasă sînt suficient de puternice pentru a eclipsa — în condiţii normale — mecanismul lui Starling. Importanţa care se acordă în prezent reglării nervoase a inimii reprezintă o reîntoarcere la ideile conţinute în prima din cele 18 ediţii ale acestui manual (*An American Textbook of Physiology*. Sub redacţia lui William H. Howell, 1896). În multe privinţe, cel care începe să studieze fiziologia cardiacă ar fi mai bine pregătit prin citirea acestui text venerabil decît prin citirea celor mai multe manuale moderne tratînd despre acest subiect.

Volumul de sînge expulzat prin contracţia unui ventricul reprezintă diferenţa dintre volumele diastolic şi sistolic. Mulţi ani s-a crezut că expulzia

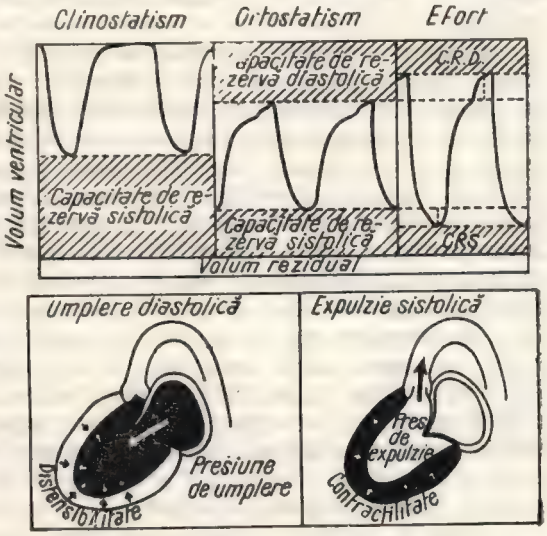


Fig. 432. — Dimensiunile diastolice ale ventriculelor sînt maxime la oameni şi cîini, atunci cînd sînt relaxaţi, în clinostatism. Cînd subiectul este în ortostatism, dimensiunile diastolice şi sistolice, precum şi debitul sistolic, se micşorează. În aceste condiţii, debitul sistolic poate fi mărit în mod teoretic printr-o distensie diastolică mai mare, printr-o expulzie sistolică mai completă sau prin ambele mijloace. Totuşi debitul sistolic nu creşte prea mult în timpul efortului (fig. 434 şi 437). Umplerea diastolică este influenţată de relaţia dintre presiunea efectivă de umplere şi „distensibilitatea" ventriculară. Gradul expulziei sistolice este determinat de presiunea arterială şi de „contractilitatea" miocardică. (Din Rushmer, *Mod. Conc. cardiov. Dis.*, 1958, 27 : 437).

ventriculară este în esenţă completă, considerîndu-se că la sfîrşitul sistolei rămîn în cavităţile ventriculare doar cantităţi neînsemnate de sînge. În timpul experienţelor efectuate asupra inimilor izolate sau exteriorizate, ventriculele în funcţie au dimensiuni anormal de mici. Dimpotrivă, studiile efectuate asupra subiecţilor intacţi (cîini şi oameni) arată că dimensiunile ventriculare sînt maxime sau apropiate de valorile maxime atunci cînd subiectul este în repaus în poziţie de decubit dorsal (fig. 432). Cînd subiectul este în ortostatism sau în poziţie şezîndă, dimensiunile ventriculare descresc, astfel că ventriculele nu se destind deplin în timpul diastolei şi nici nu se golesc complet în timpul sistolei. Prin urmare, debitul sistolic poate creşte prin mărirea distensiei diastolice sau prin desăvîrşirea expulziei sistolice. Pentru acest motiv trebuie examinaţi factorii care influenţează atît volumul diastolic cît şi pe cel sistolic.

Factorii care influenţează volumul diastolic. Umplerea ventriculară nu poate fi considerată ca un proces simplu, în care pereţii elastici sînt destinşi de lichidul care intră prin orificiile atrioventriculare pînă în momentul în care presiunea efectivă de umplere este echilibrată de rezistenţa la o distensie ulterioară. În general *viteza* de umplere ventriculară depinde

de gradientul de presiune care propulsează sîngele din atriu în ventricul. *Gradul* de umplere este influenţat de presiunea efectivă de umplere şi de rezistenţa la distensie opusă de pereţii ventriculari. Totuşi, rezistenţa la umplerea ventriculară variază în timpul diastolei. Cînd ritmul cardiac este lent, umplerea ventriculară se produce în trei faze (capitolul al 26-lea): 1. În faza de umplere rapidă, ventriculele se destind cu o viteză mai mare chiar decît viteza cu care au fost golite prin expulzia sistolică (fig. 432); această fază de umplere rapidă se termină oarecum brusc. 2) Volumul ventricular creşte apoi gradat (faza de umplere lentă) sau rămîne constant (diastază). 3) Contracţia atrială adaugă o cantitate suplimentară de sînge volumului ventricular imediat înaintea începerii următoarei sistole ventriculare.

Faza de umplere ventriculară rapidă. La începutul diastolei, atriile şi venele mari sînt destinse de sîngele acumulat în timpul sistolei. Cînd valvulele atrioventriculare se deschid, sîngele ţîşneşte în ventricul, care se dilată în mod spontan. În stare de relaxare, pereţii ventriculari tind să revină la dimensiunile lor diastolice şi opun o rezistenţă foarte slabă la umplere (vezi mai jos la „Tensiunea interfasciculară"). Presiunea ventriculară îşi atinge nivelul minim în această perioadă; de fapt se poate demonstra experimental existenţa unei uşoare aspiraţii ventriculare în cursul acestei faze de umplere [1]. În aceste condiţii, *viteza* de umplere este determinată în primul rînd de gradientul de presiune de la atrii la ventricule. Faza de umplere rapidă se termină oarecum brusc la diferite niveluri de distensie ventriculară, care sînt determinate în mare măsură de postură (fig. 432). Cînd dimensiunile ventriculului sînt maxime sau apropiate de valorile maxime (de exemplu, în clinostatism), umplerea ventriculară poate înceta brusc la sfîrşitul fazei de umplere rapidă. În alte condiţii, faza de umplere rapidă se transformă brusc într-o fază de umplere lentă, care poate persista pînă la contracţia atrială.

Faza de umplere ventriculară lentă. Această fază reprezintă timpul în care presiunea efectivă de umplere ventriculară produce o distensie ventriculară progresivă numai în măsura în care învinge rezistenţa opusă de peretele ventricular. Panta curbei umplerii lente indică viteza de umplere (fig. 432). Cantitatea de sînge care intră în ventricul în cursul acestui interval este determinată de durata intervalului şi de viteza de umplere. Durata fazei de umplere lentă este influenţată în mare măsură de ritmul cardiac. Accelerarea ritmului cardiac are ca efect reducerea duratei fiecărui ciclu cardiac. Deşi durata sistolei este întrucîtva redusă, durata diastolei descreşte şi mai mult, în mare măsură în detrimentul fazei de umplere lentă. Deoarece faza de umplere lentă contribuie cel mai puţin la distensia ventriculară, umplerea diastolică este limitată cel mai puţin prin scurtarea acestei faze a diastolei.

Rezistenţa la distensie (distensibilitatea) variază în condiţii diferite. Faza de umplere lentă reflectă relaţia dintre distensibilitatea ventriculară şi presiunea efectivă de umplere. Presiunea efectivă de umplere ventriculară poate fi definită ca diferenţa dintre presiunile dinăuntrul şi dinafara pereţilor ventriculari (presiunea intraventriculară minus presiunea intratoracică). Presiunea intratoracică este inferioară presiunii atmosferice, datorită reculului elastic al plămînilor (capitolul al 35-lea) şi variază o dată cu activitatea respiratorie. Presiunea intraventriculară este influenţată de mulţi factori: ritmul cardiac, poziţia corpului, masa sanguină totală şi capacitatea siste-

mului rezervor venos — precum şi de alţi factori, prea numeroşi şi prea complicaţi pentru a fi prezentaţi aici.

Contracţia atrială. Un adaus final de sînge este împins în ventricul prin contracţia atrială, care începe la un interval scurt, dar adecvat, înaintea sistolei ventriculare (capitolul al 26-lea). Această contribuţie la umplerea ventriculară variază de la aproximativ 40% din umplerea diastolică pînă la zero, cînd dimensiunile ventriculelor ating valori maxime sau apropiate de acestea. Eficienţa contracţiei atriale în umplerea ventriculelor este determinată parţial de vigoarea cu care se contractă miocardul atrial. Contractilitatea miocardică este influenţată puternic de nervii simpatici care inervează atît pereţii atriali, cît şi pe cei ventriculari.

Factorii care influenţează expulzia sistolică ventriculară. Ventriculele expulzează sînge în sistemul arterial numai atît timp cît presiunile intraventriculare depăşesc presiunile de la originea trunchiurilor arteriale corespunzătoare (fig. 432). Teoretic, gradul expulziei sistolice poate fi mărit prin diminuarea presiunii arteriale, dar acesta nu este un mecanism obişnuit de reglare fiziologică. Astfel, volumul expulzat în timpul sistolei este determinat în primul rînd de măsura în care s-au scurtat diferite straturi de fibre miocardice înainte ca tensiunea lor contractilă să scadă sub nivelul presiunii arteriale sistemice. Tensiunea dezvoltată de fibrele miocardice în timpul contracţiei izometrice este influenţată de lungimea lor iniţială (adică de gradul de distensie diastolică). Acest factor este descris de binecunoscuta diagramă lungime-tensiune, care arată că tensiunea contractilă izometrică creşte o dată cu alungirea progresivă a muşchilor între anumite limite (fig. 431 *B*). Prin definiţie, contracţia izometrică nu produce niciodată expulzia sîngelui ; pentru acest motiv este necesar să se ia în consideraţie un mare număr de factori care ar putea influenţa gradul scurtării fibrelor miocardice în timpul sistolei.

În timpul contracţiei izometrice, fibrele miocardice dezvoltă rapid o tensiune ridicată, care este bine susţinută în cursul perioadei de contracţie. Dimpotrivă, dacă muşchiul se scurtează cu rapiditate după ce a fost atins maximul contracţiei izometrice, tensiunea descreşte brusc chiar dacă procesul de contracţie continuă [5]. Scăderea tensiunii contractile se accentuează o dată cu creşterea vitezei şi gradului de scurtare a fibrelor miocardice, astfel că în cazul unei scurtări extrem de rapide tensiunea contractilă se apropie de tensiunea de repaus. Dacă ceilalţi factori rămîn constanţi, debitul sistolic va fi în funcţie de viteza şi gradul de scurtare miocardică.

Tensiunea interfasciculară. O parte din tensiunea contractilă produsă de fibrele miocardice este reprezentată de tensiunea din legăturile dintre straturile de fibre care constituie pereţii ventriculari [9, 13]. Este evident că gradul de scurtare nu este acelaşi în diferitele straturi miocardice. Straturile situate pe circumferinţa internă a ventriculului stîng se scurtează cel mai mult ; straturile exterioare acestora, formate din fibre dispuse circular, se scurtează ceva mai puţin, iar muşchii spirali superficiali de pe suprafaţa externă se scurtează cel mai puţin. Diferitele straturi se împletesc şi se interconectează, iar straturile cele mai profunde ale miocardului sînt presate şi torsionate prin acţiunea straturilor exterioare lor. Deoarece straturile se contractă în direcţii şi proporţii diferite, se dezvoltă o tensiune în legăturile dintre straturi. Această tensiune interfasciculară reprezintă energia de contracţie creată şi înmagazinată în timpul sistolei şi eliberată mai tîrziu o dată cu relaxarea fibrelor miocardice. Eliberarea tensiunii inter-

fasciculare este la originea rezistenței minime opuse distensiei ventriculare în faza de umplere rapidă și ar explica dezvoltarea aspirației ventriculare în acest interval de timp [1].

Pierderea tensiunii miocardice în urma scurtării miocardului și a creării tensiunii interfasciculare ar putea fi redusă la minimum prin condiții care să favorizeze un debit sistolic maxim, asociat cu o scurtare minimă a miocardului. Scurtarea miocardică necesară expulzării unei anumite cantități de sînge este redusă în mare măsură prin creșterea distensiei diastolice. Să considerăm o sferă cu raza de 5 cm (circumferința: 31,4 cm) și capacitate de 523 ml. Prin dublarea circumferinței, capacitatea sferei crește la valoarea de 4 186 ml. Pentru același motiv, o foarte ușoară diminuare a circumferinței unei sfere mari poate determina expulzia unui volum mult mai mare decît volumul determinat printr-o reducere egală aplicată circumferinței unei sfere mai mici. Deși ventriculele nu au o formă strict sferică sau cilindrică, acest principiu este aplicabil aici. Ar prezenta avantaje numai o scurtare ușoară a fibrelor miocardice în timpul sistolei ventriculare, deoarece în aceste condiții tensiunea contractilă ar fi menținută mai bine în timpul expulziei, iar pierderile de energie sub formă de frecare și tensiuni dezvoltate în interiorul peretelui cardiac ar scădea. De asemenea, prin faptul că viteza de scurtare miocardică ar putea să se micșoreze, s-ar reduce și pierderile de energie datorite efectelor de vîscozitate. Pentru aceste motive, volumul de sînge expulzat, cantitatea de energie eliberată și eficiența contracției ar tinde să se mărească, datorită creșterii distensiei diastolice, în conformitate cu legea inimii a lui Starling. Pe de altă parte, tensiunea miocardică totală necesară măririi presiunii ventriculare crește o dată cu mărirea umplerii ventriculare.

Legea lui Laplace. Dacă ventriculul stîng este considerat ca un cilindru înconjurat de fibre circulare, atunci legea fizică, care guvernează tensiunea din pereții unui cilindru distensibil este aplicabilă funcției cardiace *. În conformitate cu această lege, tensiunea din fibrele miocardice necesară menținerii presiunii intraventriculare la un nivel anumit este mai mare atunci cînd ventriculul este destins decît atunci cînd este golit într-o măsură oarecare.

Gradul expulziei sistolice depinde de tensiunea contractilă dezvoltată și susținută de fibrele miocardice în timpul expulziei ventriculare. Tensiunea miocardică devine din ce în ce mai eficace în menținerea presiunilor intraventriculare pe măsură ce raza cavității se micșorează (legea lui Laplace). Acest efect favorabil este contracarat de pierderea de tensiune pe care o implică scurtarea miocardică și dezvoltarea tensiunii interfasciculare. Există fără îndoială și alți factori, dar este evident că expulzia sistolică încetează atunci cînd diferitele forțe opuse se echilibrează. Acest echilibru se produce la niveluri diferite ale expulziei sistolice, în special datorită faptului că proprietățile contractile sau *contractilitatea* miocardului este influențată de acțiunea nervilor simpatici care inervează miocardul ventricular.

Modificările contractilității miocardice produse de activitatea simpatică. Excitarea nervilor simpatici care duc la inimă influențează profund funcția ventriculară. Presiunea sistolică intraventriculară crește mult mai repede și atinge niveluri mai ridicate. Semnificația acestor observații este că fibrele

---

* Pentru discuția acestei legi (presiunea este egală cu tensiunea împărțită la rază) vezi capitolul al 29-lea și Rushmer [2].

miocardice în contracţie dezvoltă mai rapid tensiuni mai ridicate. Durata sistolei se scurtează, iar viteza cu care scade presiunea se măreşte. Umplerea diastolică se reduce întrucîtva, în parte datorită faptului că mărirea ritmului cardiac determină scurtarea timpului de umplere. Golirea sistolică este mai deplină, astfel că volumele ventriculare sistolice şi diastolice sînt mai mici. Aceste schimbări ale proprietăţilor contractile ale miocardului ventricular sînt în general descrise prin termenul de *contractilitate mărită*. Presiunea efectivă de umplere ventriculară rămîne de obicei neschimbată, dar în faza de umplere rapidă presiunea intraventriculară scade adesea (distensibilitate mărită ?), iar în timpul contracţiei creşterea presiunii este în mod obişnuit mai mare (contractilitate mărită). Aceste efecte se produc prin liberarea de substanţe analoge adrenalinei la nivelul terminaţiilor simpatice, dar mecanismele precise prin care aceşti hormoni pot produce astfel de efecte impresionante nu sînt cunoscute. Aceste efecte sînt atît de puternice încît pot depăşi şi eclipsa cu desăvîrşire relaţia postulată de Starling dintre distensia diastolică şi eliberarea de energie de către miocard.

Mecanismele de reglare nervoasă. Ritmul cardiac este determinat în primul rînd de echilibrul dintre efectele hormonilor mediatori (substanţe analoge cu acetilcolina şi adrenalina) la nivelul terminaţiilor parasimpatice şi simpatice din nodulul sino-atrial. Distribuţia şi traiectul fibrelor nervoase autonome care duc la inimă au fost examinate în mod succint în capitolul al 9-lea. Fibrele parasimpatice preganglionare îşi au celulele de origine în nucleul motor dorsal al vagului, situat în bulb. Acest nucleu descarcă impulsuri care produc încetinirea ritmului cardiac şi constituie unul din centrii cardioreglatori bulbari, şi anume centrul cardioinhibitor. În imediată apropiere se află o suprafaţă vag delimitată, considerată a fi centrul cardioaccelerator. Impulsurile care apar în urma excitărilor aplicate în această suprafaţă sînt conduse prin măduva spinării spre complexul de fibre simpatice care inervează inima ; aceste impulsuri produc accelerarea ritmului cardiac. Centrii cardioreglatori menţionaţi sînt în relaţie antagonistă : excitarea unuia este asociată cu inhibiţia celuilalt. Ei sînt, de asemenea, în strînsă legătură cu centrii vasomotori bulbari (fig. 421) şi sînt bombardaţi de aceleaşi tipuri de impulsuri aferente (capitolul al 10-lea).

Aceşti centri bulbari au un rol important în reglarea presiunii arteriale sistemice (fig. 433). Presiunea arterială sistemică este controlată de terminaţii nervoase senzoriale situate în pereţii aortei şi în sinusul carotidian. Aceşti baroreceptori răspund unei creşteri a presiunii arteriale prin mărirea frecvenţei lor de descărcare. Impulsurile lor ajung la centrii bulbari pe calea nervilor cranieni al IX-lea şi al X-lea, şi acţionează în scopul inhibării centrilor cu funcţii de cardioaccelerare şi vasoconstrictoare şi al intensificării activităţii centrilor cu funcţii de cardioinhibare şi vasodilataţie. Prin acest mecanism, scăderea presiunii arteriale sistemice are ca efect reducerea descărcării baroreceptorilor din pereţii arteriali. Activitatea nucleului dorsal al vagului este atunci inhibată şi reciproc, activitatea nervilor simpatici care duc la inimă şi vasele periferice creşte în vederea restabilirii nivelurilor normale ale presiunii arteriale. În acest mod, creşterea presiunii arteriale sistemice provoacă bruşte modificări adaptative compensatoare, care restabilesc „nivelurile normale" ale presiunii sanguine. Totuşi, presiunea sanguină „normală" variază în condiţii diferite (de exemplu, în repaus şi în activitate) şi la indivizi diferiţi.

Mecanismul care „fixează" nivelul presiunii care urmează să fie atins prin acţiunea mecanismelor baroreceptoare nu este cunoscut. Mecanismul baroreceptor serveşte la stabilizarea sistemului cardiovascular prin producerea de reacţii compensatoare ori de cîte ori presiunea arterială se modifică. Un astfel de mecanism nu poate produce adaptări cardiovasculare de felul acelora care trebuie să însoţească schimbările nivelului de activitate (de exemplu, efortul). Pe lîngă mecanismele de reglare a presiunii, un efectiv enorm de fibre nervoase senzoriale, care inervează chemoreceptorii,

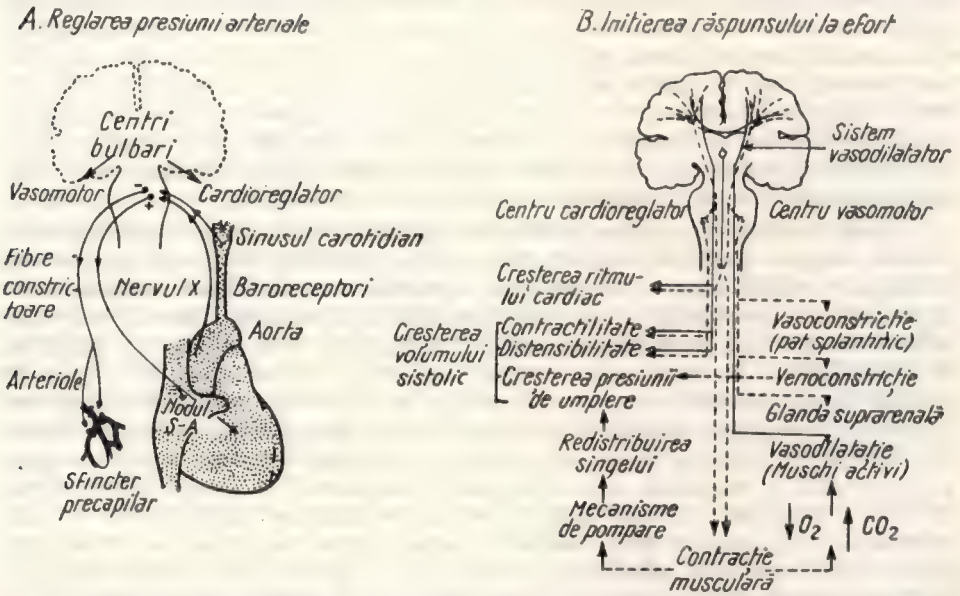


Fig. 433. — A — reglarea presiunii arteriale implică existenţa unor baroreceptori care răspund la presiunile din arcul aortic şi sinusul carotidian. Impulsurile acţionează asupra centrilor bulbari de reglare cardiovasculară, care la rîndul lor modifică în mod adecvat rezistenţa vaselor periferice şi debitul cardiac, pentru a contrabalansa schimbările de presiune arterială. *B* — adaptările cardiovasculare la efort sînt iniţiate în mod evident de anumiţi centri situaţi la niveluri mai înalte ale sistemului nervos; aceştia acţionează direct prin căi vegetative, producînd: vasodilataţie în muşchii scheletici, vasoconstricţie în ţesuturile inactive, tahicardie, precum şi creşterea contractilităţii şi distensibilităţii miocardice. Se pare că aceste modificări ar fi amplificate de factori periferici, ca de exemplu metabolitii, acţiunea de pompare musculară şi respiratorie etc.

pereţii atriilor, ventriculele, vasele mari, precum şi plămînii şi alte viscere, intră în sistemul nervos central şi produc răspunsuri reflexe cardiovasculare şi respiratorii. Impulsurile conduse prin aceste căi nervoase produc probabil reacţii de contrabalansare, atunci cînd condiţiile circulatoare se schimbă în aceste regiuni.

În general, modificările adaptative circulatorii sînt iniţiate mai ales în creier, deasupra nivelului centrilor bulbari. Experienţa de toate zilele arată că creierul determină răspunsuri cardiovasculare în anumite stări, ca de exemplu: surescitarea, teama, durerea sau anticiparea unei activităţi fizice. Căile care duc de la scoarţa cerebrală şi hipotalamus la inimă şi vasele sanguine prin intermediul nervilor vegetativi (fig. 433 *B*), au fost

menţionate în capitolul al 10-lea). În plus, modificări profunde ale funcţiei cardiovasculare pot fi produse prin excitarea electrică a creierului. În prezent este posibil să se arate că aceste niveluri ale creierului pregătesc sistemul cardiovascular pentru o activitate corporală. De exemplu, poate fi realizată o largă varietate de schimbări ale funcţiei cardiace prin excitarea unor regiuni din creier. Excitarea hipotalamică aplicată la cîine în arii alese cu multă grijă poate produce modificări ale activităţii ventriculare stîngi care să aibă o asemănare foarte mare cu schimbările care au loc în timpul efortului spontan al aceluiaşi cîine (fig. 435). Rezultă că hipotalamusul, care este locul de convergenţă al fibrelor care pleacă din numeroase arii ale creierului, are funcţia de centru de integrare al unor astfel de răspunsuri vegetative.

Răspunsul cardiovascular coordonat

Din multe părţi ale creierului pornesc căi nervoase care trec prin hipotalamus şi se îndreaptă spre sistemul simpatic; natura sistemului de legături face posibilă producerea unui răspuns vegetativ adecvat, în momentul în care sînt iniţiate în creier schimbări de comportament. În felul acesta, hotărîrea de a intensifica activitatea fizică poate avea ca rezultat producerea, prin intermediul nervilor simpatici care duc la inimă, a următoarelor două efecte: accelerarea ritmului cardiac şi creşterea contractilităţii; în acelaşi timp, alte impulsuri trec în sens descendent, printr-un sistem vasodilatator simpatic, pentru a produce vasodilataţia muşchiului scheletic în contracţie. Prin mecanisme integrate de reglare nervoasă, funcţia viscerală poate fi adaptată cu promptitudine la schimbările stării funcţionale a organismului.

Reglarea cardiacă la animalele intacte. În cadrul discuţiei anterioare au fost examinaţi sumar unii factori care ar putea prezenta importanţă în reglarea normală a debitului cardiac. Pentru a determina care anume dintre aceste mecanisme sînt utilizate este necesară măsurarea directă a activităţii ventriculare, pentru a se obţine valori exprimate în funcţie de anumite variabile critice ca: presiunea, volumul şi debitul sanguin. Aceste măsurători pot fi efectuate cu multă uşurinţă la inimi izolate sau exteriorizate, prin utilizarea preparatului cardiopulmonar reprezentat în fig. 431, dar aceste preparate experimentale sînt lipsite de mecanismele esenţiale de reglare, în special de cele ale sistemului nervos central, care acţionează prin intermediul nervilor vegetativi. Stabilirea rolului diferitelor mecanisme în reglarea cardiovasculară implică în cele din urmă măsurarea variabilelor critice la subiecţi neanesteziaţi intacţi (animale şi oameni), al căror „efectiv complet" de mecanisme reglatoare funcţionează normal.

Efectuarea unor astfel de cercetări asupra subiecţilor umani ridică probleme serioase, dar recent au fost dezvoltate tehnici care permit analizarea continuă a activităţii ventriculare a cîinilor intacţi, în timpul efortului spontan (fig. 434). De exemplu, modificările ritmului cardiac, ale diametrului ventricular stîng, ale presiunii efective ventriculare stîngi şi ale lucrului mecanic sistolic, produse în timpul schimbărilor de poziţie ale unui cîine, sînt reprezentate în fig. 434 *B*. Cînd animalul era în clinostatism, diametrul ventricular stîng atingea o valoare maximă la sfîrşitul perioadei de umplere rapidă. Cînd animalul se afla în ortostatism, diametrele ventriculare sistolice şi diastolice se micşorau brusc. Variaţia sistolică a diame-

trului şi lucrul mecanic sistolic descreşteau o dată cu diminuarea umplerii diastolice. Prin urmare, cantitatea de energie eliberată în cursul unui ciclu cardiac descreştea pe măsură ce umplerea diastolică se reducea, în con-

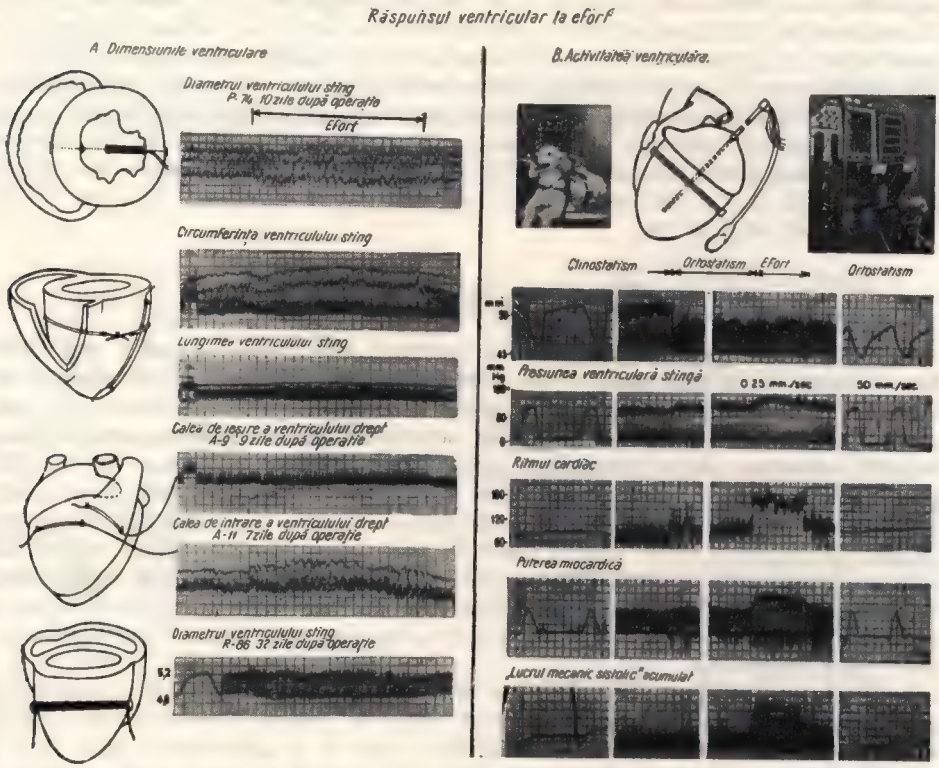


Fig. 434. — *A* — răspunsul ventricular la efort al cîinilor intacţi implică o schimbare foarte mică a diverselor dimensiuni ventriculare; acestea au fost măsurate prin metode directe. O uşoară creştere a deviaţiei sistolice a fost produsă prin mărirea distensiei diastolice, prin ameliorarea expulziei sistolice sau prin ambele mijloace asociate (fig. 432). *B* — la cîinii în repaus şi culcaţi, dimensiunile ventriculare stîngi sînt maxime; acestea scad, atunci cînd animalul este în ortostatism (fig. 432). Efortul produce mici schimbări dimensionale, creşterea presiunii sistolice ventriculare, o uşoară modificare a presiunii diastolice ventriculare medii, o tahicardie pronunţată, precum şi creşterea puterii debitate de către miocard, a lucrului mecanic sistolic şi a lucrului mecanic pe unitatea de timp. (Din Rushmer şi Smith, *Physiol. Rev.*, 1959, *39*: 41).

formitate cu legea inimii a lui Starling. Aceste schimbări ale activităţii ventriculului stîng sînt observate în mod constant în aceste condiţii speciale. S-a relatat că, la oamenii normali, dimensiunile inimii au valori maxime atunci cînd subiectul se află în repaus în decubit dorsal şi că acestea se micşorează o dată cu trecerea în ortostatism [15]. Debitul sistolic şi lucrul mecanic sistolic au de asemenea valori reduse atunci cînd individul se află în poziţie ortostatică.

Schimbările dimensiunilor ventriculelor drept şi stîng ale cîinilor intacţi, în timpul probei de efort pe un covor rulant cu viteza de aproximativ 5 km/oră şi înclinaţia de 5% sînt reprezentate în figura 435 *B*. În general,

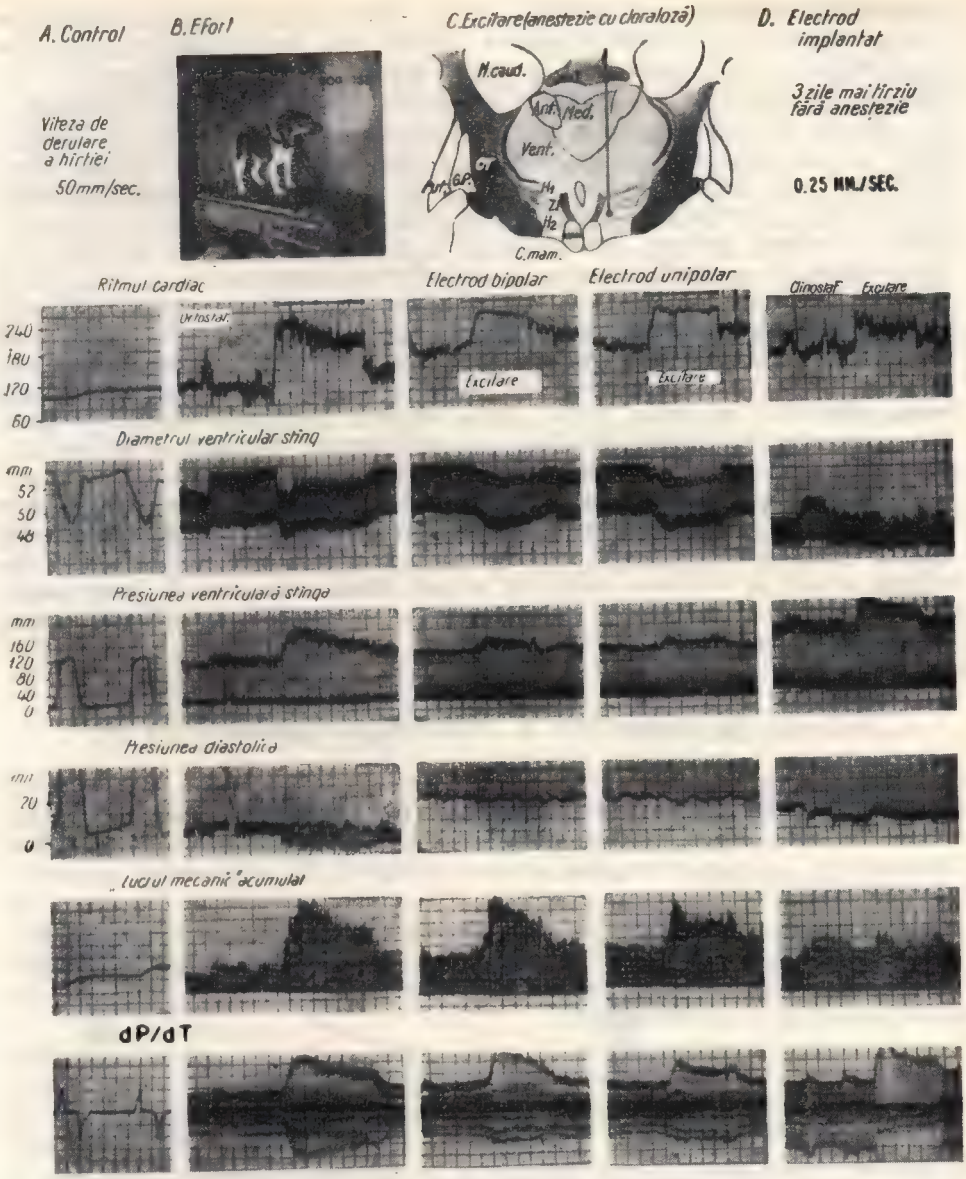


Fig. 435. — *A* — înregistrări de control efectuate la un cîine; viteza de derulare a hîrtiei a fost de 50 mm/sec; *B* — răspunsul ventriculului stîng la alergarea pe un covor rulant (viteza: aprox. 5 km/oră; înclinația: 5%). *C* — mai tîrziu, în cursul aceleiași zile; cîinele a fost anesteziat, iar o excitare extrem de localizată, aplicată în apropiere de cîmpul H_2 al lui Forel, a produs un răspuns ventricular pronunțat. Electrodul a fost fixat în locul de excitare menționat. *D* — trei zile mai tîrziu, regiunea hipotalamică a fost excitată cu ajutorul electrodului implantat. Răspunsul ventricular stîng a fost o copie exactă a răspunsului observat anterior în timpul efortului, dar nu a fost însoțit de mișcarea animalului. (Din Rushmer și Smith. *Physiol. Rev.*, 1959, *39:* 41).

dimensiunile diastolice şi sistolice nu au suferit modificări importante în timpul efortului, iar debitul sistolic a crescut doar foarte puţin sau a rămas neschimbat. Aceste răspunsuri nu au o legătură evidentă cu modificările produse experimental la preparatul cardiopulmonar reprezentat în figura 431.

Excitarea unor anumite arii din hipotalamus determină schimbări profunde ale funcţiei ventriculului stîng, răspunsuri cardiace variate fiind provocate prin excitarea unor variate regiuni. Se pot provoca modificări ale activităţii ventriculare stîngi, foarte asemănătoare cu cele observate în timpul efortului spontan, în special prin excitarea substanţei cenuşii periventriculare şi a zonei situate în apropierea cîmpului H_2 al lui Forel (fig. 435). Aceste schimbări nu sînt însoţite în mod necesar de indicaţii care să ateste producerea unor mişcări musculare. Observaţia de mai sus demonstrează că răspunsul ventricular stîng produs în timpul exerciţiului poate fi provocat de impulsuri ale sistemului nervos central, fără intervenţia efortului muscular şi ar putea explica răspunsul cardiac precoce care este observat uneori la cîinii cu antrenament îndelungat în exerciţii experimentale. Cînd activitatea ventriculară stîngă a cîinilor intacţi este analizată în mod continuu, cu ajutorul unor maşini electronice de măsurare şi calcul, se observă că mărirea debitului şi lucrului mecanic sistolic în timpul efortului se realizează mai ales prin creşterea ritmului cardiac, contribuţia adusă de creşterea debitului sistolic fiind neînsemnată. Probe suplimentare arată că un răspuns cardiac similar se produce la subiecţii umani normali în timpul efortului fizic (fig. 437).

Metode de măsurare a activităţii cardiace la om

Procedeele existente de măsurare directă şi continuă a parametrilor critici ai funcţiei cardiace (fig. 434 *B*) nu pot fi utilizate încă pe subiecţii umani. În ultimii zece ani au început să fie aplicate tehnici care implică introducerea de tuburi lungi şi subţiri (catetere), fie prin venele sistemice pînă în atriul drept, ventriculul drept şi artera pulmonară, fie direct în atriul şi ventriculul stîng, fie într-o arteră sistemică. Prin utilizarea unei aparaturi adecvate se poate determina în acest mod presiunea din toate porţiunile sistemului cardiovascular în care este posibilă introducerea unui cateter de dimensiuni mici.

Cu ajutorul radiografiilor se poate obţine o imagine vizuală a dimensiunilor inimii, iar volumul ei poate fi evaluat prin aplicarea unor formule empirice [4]. Rezultatele obţinute prin acest procedeu au devenit mai exacte în urma aplicării metodei radiografiilor simultane, care redau aspectul inimii în două planuri perpendiculare (radiografie biplană). Mărimea şi configuraţia diverselor cavităţi cardiace devin vizibile în urma unei injecţii intravenoase cu substanţe radioopace, care proiectează o umbră compactă pe o placă a unui aparat radiologic în cursul deplasării acestor substanţe prin inimă şi vasele sanguine. Prin deplasarea rapidă a filmului radiografic, secvenţele de radiografii bipolare pot fi expuse cu viteze variind între 4 şi 6 imagini pe secundă. Dacă se utilizează un aparat de filmat în scopul înregistrării imaginilor fluoroscopice, schimbările mărimii şi formei inimii pot fi reproduse la viteze normale sau chiar încetinite. Deşi debitul sistolic poate fi evaluat cu ajutorul radiokimografiei, debitul car-

diac este de obicei calculat prin aplicarea principiului lui Fick sau a principiului lui Stewart.

Principiul lui Fick. Dacă în cursul trecerii sîngelui printr-un organ se produce variaţia cantitativă a unei substanţe S din sînge, se poate evalua debitul sanguin prin organul respectiv atunci cînd se cunosc următoarele trei valori: 1) cantitatea de substanţă S din sîngele care intră în organ; 2) cantitatea de substanţă S din sîngele care iese din organ; şi 3) cantitatea totală de substanţă S schimbată pe unitatea de timp. Deoarece în cursul unei circulaţii complete întreaga cantitate de sînge deplasată trece prin plămîn, se poate determina debitul cardiac prin calcularea debitului pulmonar. În această aplicaţie se calculează volumul de sînge care trebuie să traverseze plămînul pentru a transporta oxigenul absorbit în unitatea de timp la nivelul alveolelor pulmonare. Pentru uşurinţă, este utilizată următoarea formulă:

$$\text{Debitul cardiac (debitul pulmonar)} = \frac{\text{Oxigenul consumat pe minut}}{\text{Diferenţa arteriovenoasă în } O_2 \text{ (ml/l)}}$$

Consumul de oxigen poate fi determinat cu uşurinţă prin analizarea aerului inspirat şi a celui expirat (fig. 436). În condiţiile determinării diferenţei arteriovenoase, concentraţia de oxigen a sîngelui din vena pulmo-

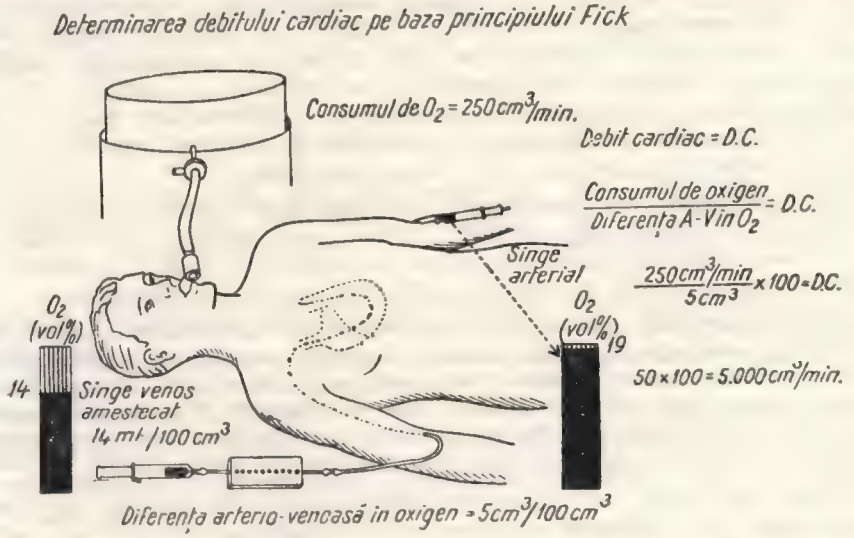


Fig. 436. — Debitul cardiac poate fi calculat pe baza principiului Fick, prin măsurarea simultană a concentraţiei de oxigen a probelor de sînge arterial sistemic şi de sînge venos amestecat. Pentru a se obţine un amestec adecvat de sînge venos din diferitele ţesuturi ale organismului, proba este recoltată în mod optim din artera pulmonară. Consumul de oxigen împărţit la diferenţa arteriovenoasă în oxigen şi înmulţit cu 100 dă debitul cardiac în cm^3/min. (Din Rushmer, *Cardiac diagnosis, a physiologic approach).*

nară este identică cu concentraţia de oxigen a sîngelui oricărei artere sistemice din care se pot recolta probe. Deoarece sîngele care se întoarce din ţesuturi cu cerinţe de oxigen diferite are concentraţii de oxigen foarte

variate, este necesar să se utilizeze pentru evaluarea debitului pulmonar probe care să reprezinte un amestec complet de sînge din diversele vene sistemice.

În trecut, au fost utilizate numeroase metode ingenioase de evaluare a concentrației de oxigen din sîngele venos amestecat, dar toate aceste metode erau indirecte. O dată cu dezvoltarea tehnicilor care utilizează introducerea cateterelor în venele periferice și împingerea lor în ventriculul drept și artera pulmonară, se pot recolta probe de „sînge venos amestecat" direct din artera pulmonară [2]. În modul acesta se poate afla adevărata valoare a diferenței arteriovenoase în oxigen, prin determinarea diferenței dintre concentrațiile de oxigen ale sîngelui dintr-o arteră sistemică și din artera pulmonară. Combinarea măsurării concentrației de oxigen a sîngelui arterial și venos cu măsurarea simultană a consumului de oxigen permite evaluarea debitului cardiac exclusiv prin utilizarea de valori obținute în mod direct. Acest procedeu poartă numele de „metoda Fick directă" (fig. 436).

Principiul lui Stewart. Volumul de lichid dintr-un recipient poate fi calculat prin adăugarea unei cantități cunoscute de colorant și măsurarea concentrației colorantului după difuziunea uniformă a acestuia prin tot mediul lichid. Volumul este calculat pe baza formulei: $V = I/C$, în care V este volumul, I cantitatea de colorant adăugată, iar C concentrația colorantului. În mod similar, volumul de lichid care trece printr-un sistem tubular simplu poate fi determinat prin măsurarea concentrației medii a unei cantități cunoscută de colorant și a timpului în care s-a efectuat recoltarea. Aceste valori sînt combinate în conformitate cu formula: $D = I/CT$, în care D este debitul, I cantitatea de colorant injectată, C concentrația medie a colorantului, iar T durata recoltării.

Această metodă este în mod teoretic exactă atît timp cît tot colorantul trece prin punctul de recoltare înainte de începerea recirculației. În practică, această recirculație se produce în general în timpul recoltării, dar au fost elaborate tehnici în vederea înlăturării acestui inconvenient [3].

Rezerva cardiacă. Majoritatea adaptărilor cardiovasculare implică doar modificări ușoare ale debitului cardiac. În mod normal, capacitatea inimii nu este pusă la încercare decît în cazul unui efort fizic intens. Lucrul mecanic maxim care poate fi efectuat este limitat de alimentarea cu oxigen a mușchiului în activitate. De fapt, mărimea efortului fizic este limitată de consumul total de oxigen al organismului.

Cantitatea totală de oxigen distribuită țesuturilor depinde în special de doi factori: 1) diferența arteriovenoasă în oxigen și 2) debitul cardiac. Cercetările efectuate cu ajutorul procedeului Fick indirect arătau că diferența arteriovenoasă în oxigen creștea doar foarte puțin sau rămînea constantă atunci cînd nivelul efortului era mai ridicat. S-a relatat că debitul cardiac creștea în raport direct cu consumul de oxigen. Debitul sistolic a fost calculat prin împărțirea debitului cardiac la ritmul cardiac. Aceste studii au stat la baza concepției larg răspîndite că mărirea debitului cardiac în timpul efortului se obține prin creșterea în măsură aproape egală a debitului sistolic și a ritmului cardiac. În prezent, procedeele *indirecte* utilizate în aceste studii au fost în mare măsură abandonate în favoarea metodelor Fick și Stewart directe, care sînt incontestabil mai sigure.

În figura 437 sînt rezumate [10] studii asupra răspunsurilor unor subiecți umani normali în timpul diferitelor niveluri de efort fizic, atît în clinostatism, cît și ortostatism [12]. Măsurările debitului cardiac efectuate pe baza metodelor Fick sau Stewart-Hamilton directe au scos la iveală faptul că

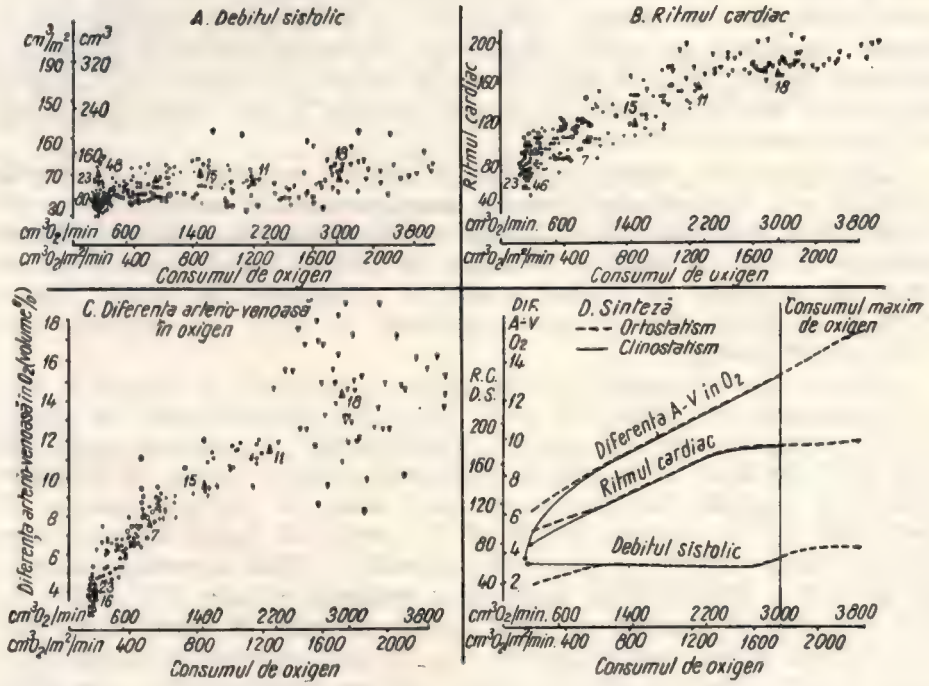


Fig. 437. — Date compilate din zece studii efectuate asupra unor subiecți normali prin aplicarea principiului Fick sau Stewart. A — valoarea debitului sistolic tinde să rămînă apropiată de nivelul de control din clinostatism în timpul unui efort suficient de intens pentru a determina mărirea de mai mult de zece ori a consumului total de oxigen. *B* — concomitent cu mărirea efortului fizic se produce și creșterea progresivă a ritmului cardiac pînă la aproximativ 180 de pulsații pe minut; după aceea ritmul se egalizează. *C* — extragerea de oxigen din sînge, indicată prin diferența arteriovenoasă în oxigen, crește o dată cu mărirea efortului pînă în momentul în care consumul de oxigen atinge o valoare maximă. *D* — valorile de control la subiecții în ortostatism sînt caracterizate printr-un debit sistolic mai redus, un ritm cardiac mai rapid și o diferență arteriovenoasă în oxigen mai mare decît la subiecții în clinostatism. În timpul efortului, debitul sistolic crește pînă la o valoare care depășește cu puțin valorile de control.

în timpul efortului debitul sistolic a crescut ușor sau nu a depășit în mod semnificativ valorile obținute în repaus în poziție orizontală [10]. Valorile de control ale debitului sistolic al subiecților în ortostatism au fost în mod semnificativ mai mici decît valorile obținute la subiecții în clinostatism. Pentru acest motiv, debitul sistolic al subiecților care depuneau un efort în poziție ortostatică a fost în general puțin mai mare decît valorile de

control din ortostatism. La nivelurile de vîrf ale efortului, consumul de oxigen atinge un maximum care nu este depăşit chiar în cazul efectuării unei activităţi fizice şi mai intense [6]. În aceste condiţii, debitul sistolic poate depăşi valorile de control din clinostatism.

Ritmul cardiac a crescut o dată cu mărirea sarcinilor de lucru pînă cînd a atins un maximum de aproximativ 180 pulsaţii/min. (fig. 437 *B*). Acest nivel este în general considerat ca fiind ritmul cardiac efectiv maxim; depăşirea lui printr-o accelerare ulterioară determină micşorarea debitului sistolic, astfel că debitul cardiac nu se mai măreşte. Este evident că mărirea debitului cardiac în timpul efortului a fost realizată la aceşti subiecţi în special prin tahicardie.

Extragerea de oxigen din sînge în timpul circulaţiei prin capilarele sistemice este indicată de diferenţa arteriovenoasă în oxigen. În studiile reprezentate în figura 437, diferenţa arteriovenoasă în oxigen a crescut progresiv o dată cu mărirea sarcinilor de lucru; această creştere a continuat de asemenea la nivelul maxim al consumului de oxigen, care a putut fi menţinut chiar şi scurte perioade de timp (de exemplu, două minute şi jumătate).

Dintre cele trei mecanisme de mărire a aportului de oxigen la ţesuturi, extragerea de oxigen din sînge (diferenţa arteriovenoasă în oxigen) aduce contribuţia cea mai mare; ritmul cardiac se măreşte puţin mai mult decît de două ori şi apoi se egalizează; debitul sistolic nu depăşeşte valorile de control din clinostatism nici chiar la niveluri maxime de efort (fig. 437 *D*). Totuşi, merită să fie menţionat faptul că accelerarea ritmului cardiac printr-un centru de comandă artificial determină micşorarea gradată a dimensiunilor inimii şi a debitului sistolic [10, 11]. Astfel factorii care tind să menţină un debit sistolic constant în timpul unui efort sînt probabil aceiaşi factori care au fost invocaţi anterior în scopul explicării creşterii debitului sistolic (adică, mărirea contractilităţii miocardice şi a distensibilităţii ventriculare, creşterea vitezei de umplere ventriculară, distensia diastolică, legea inimii a lui Starling etc.). Mai mult încă, debitul sistolic creşte în mod evident la nivelurile extreme ale efortului fizic depus de persoane neantrenate, precum şi de atleţii antrenaţi, care au, în mod tipic, un ritm cardiac mai scăzut la orice nivel de efort. Debitul sistolic creşte de asemenea, în anumite stări patologice care implică o mărire continuă de lungă durată a debitului cardiac; dintre acestea fac parte anemia, persistenţa canalului arterial şi boala Paget. În măsura în care inima este implicată, aceste boli corespund unui „antrenament" forţat.

BIBLIOGRAFIE

1. BRECHER G. A. — *Circulation Res.*, 1958, *6* : 554.
2. COURNAND A., RILEY R. L., BREED E. S., BALDWIN E. de F., RICHARDS D. W. Jr. — *J. clin. Invest.*, 1945, *24* : 106.
3. HAMILTON W. F. — p. 191—197 din *Medical physics*, vol. 2, Glasser O., ed., Chicago, Year Book Publishers, 1950.
4. KJELLBERG S. R., LONROTH H., RUDHE U. — *Acta radiol. (Stockh.)*, 1951, *35* : 413.
5. LUNDIN G. — *Acta physiol. scand.*, 1944, *7* (Suppl. 20).

6. MITCHELL J. H., SPROULE B. J., CHAPMAN C. B. — *J. clin. Invest.*, 1958, *37* : 538.
7. PATTERSON S. W., PIPER H., STARLING E. H. — *J. Physiol.*, 1914, *48* : 465.
8. PATTERSON S. W., STARLING E. H. — *J. Physiol.*, 1914, *48* : 357.
9. RUSHMER R. F. — *Cardiac diagnosis a physiologic approach*, Philadelphia, W. B. Saunders, 1955, VIII, 447 p.
10. RUSHMER R. F. — *Circulation*, 1959, *20* : 897.
11. RUSHMER R. F. — *Amer. J. Physiol.*, 1959, *196* : 745.
12. RUSHMER R. F., SMITH O. A. Jr. — *Physiol. Rev.*, 1959, *39* : 41.
13. RUSHMER R. F., THAL N. — *Amer. J. Physiol.*, 1952, *168* : 509.
14. SJÖSTRAND T. — *Physiol. Rev.*, 1953, *33* : 202.
15. SJÖSTRAND T. — *Minn. Med.*, 1954, *37* : 10, 29.
16. STARLING E. H. — *The Linacre lecture on the law of the heart, given at Cambridge, 1915*, London, Longmans, Green, 1918, 28 p.
17. STEAD E. A. Jr., WARREN J. V. — *Arch. intern. Med.*, 1947, *80* : 237.

Capitolul al 33-lea

Circulaţia sîngelui prin regiuni speciale*

Metode de evaluare a debitului sanguin
Alte tipuri de debitmetre

Fluxul sanguin prin plămîni

Fluxul sanguin prin ficat

Fluxul sanguin prin splină

Fluxul sanguin prin rinichi

Reglarea nervoasă
Reglarea chimică

Fluxul sanguin prin uter

Fluxul sanguin prin piele

Reglarea circulaţiei
Mecanismele chimice
Mecanismele nervoase
Mecanismele hormonale
Rolul în reglarea temperaturii
Funcţia de înmagazinare

Irigarea sanguină a muşchilor scheletali

Circulaţia sîngelui prin creier

Metode pentru măsurarea fluxului sanguin
Arhitectura vasculară şi inervaţia
Arterele terminale ale creierului
Reglarea circulaţiei cerebrale
Presiunea efectivă de perfuzie
Rezistenţa vasculară cerebrală
Reglarea chimică
Reacţiile vasculare faţă de presiune
Reglarea neurogenă
Circulaţia cerebrală în anumite stări fiziologice
Îmbătrînirea
Poziţia ortostatică

Deoarece organizarea şi funcţionarea mecanismelor vasomotorii care reglează gradientul de presiune şi distribuţia sîngelui în sistem au fost discutate în capitolele al 31-lea şi al 32-lea, vom analiza acum reglarea fluxului sanguin prin organele individuale. Această circulaţie este reglată

* Capitol redactat iniţial pentru cea de a XV-a ediţie de William F. Hamilton; revăzut pentru ediţiile ulterioare de D. H. Barron şi T. C. Ruch.

în funcţie de rolul organelor în economia organismului, iar circulaţia pulmonară — legătura dintre partea dreaptă şi cea stîngă a inimii şi deci dintre partea venoasă şi cea arterială a circulaţiei generale — completează circuitul.

Metode de evaluare a debitului sanguin. Cel mai simplu *Stromuhr* sau fluxmetru este acela conceput de Ludwig în 1867. Acest aparat a reprezentat un mare progres faţă de metoda precedentă, care folosea simpla deschidere a arterei şi măsurarea debitului sanguin al acesteia. Lipsa rezistenţei periferice şi exsanguinarea animalului, inerente metodei precedente, au fost evitate prin inserarea în circulaţie a dispozitivului arătat în fig. 438.

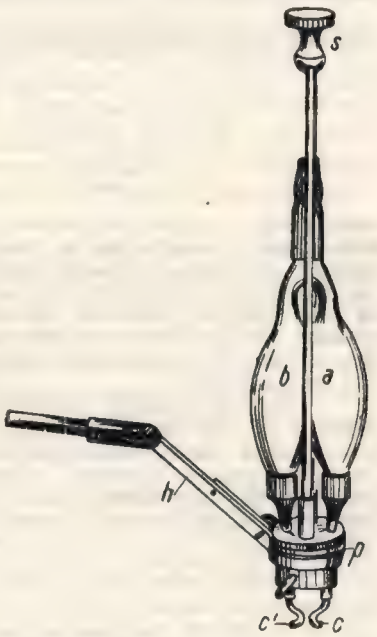


Fig. 438. — Schiţa Stromuhr-ului Ludwig: a şi b — baloane de sticlă; *c şi c'* — canale inserate în capetele vasului sanguin secţionat; *p* — placă mobilă pe care se roteşte fluxmetrul prin şurubul de rotire *s*; *h* — mîner.

Acesta permite sîngelui să se scurgă din capătul unui vas secţionat în aparat, şi să reintre în circulaţie prin celălalt capăt al vasului. În acest fel nu se mai pierde sînge, iar fluxul, din vas în *Stromuhr* şi din *Stromuhr* din nou în vas, întîlneşte întreaga rezistenţă periferică opusă de patul vascular.

Alte tipuri de fluxmetre. S-au conceput diferite *Stromuhr*-uri, bazate pe acelaşi principiu ca cel al lui Ludwig, unele fiind acţionate electric. În plus, există diferite tipuri construite pe principii cu totul diferite.

Unul din cele mai simple este *fluxmetrul cu bulă*[26, 29], în care o mică bulă de aer se introduce la o extremitate a unui tub cu capacitate cunoscută, tub care leagă cele două capete ale vasului sanguin secţionat. Perioada de timp necesară pentru ca bula să fie transportată pe întreaga distanţă a tubului de fluxul sanguin, este măsurată cu ajutorul unui cronometru. Un rezervor de aer, de la extremitatea distală a tubului, colectează bulele şi împiedică pătrunderea lor în circulaţia generală.

În *Termostromuhr*-ul *Rein* [63], care se aplică pe un vas sanguin nesecţionat, o mică unitate diatermică încălzeşte sîngele între doi electrozi termici

(*H* în fig. 439). Două termojoncţiuni, una aşezată în partea de sus a curentului şi alta în josul său, înregistrează temperaturile în L_1 şi L_2 printr-un galvanometru de înregistrare. Diferenţa de temperatură este în funcţie de viteza fluxului sanguin şi se micşorează pe măsură ce debitul creşte. Un model îmbunătăţit al instrumentului, conceput pentru întrebuinţarea pe animale neanesteziate şi pentru observaţie continuă, a fost descris de Baldes şi colab. [3].

Fluxmetrul electromagnetic [49], conceput independent de Kolin şi de Wetterer, se bazează pe principiul că într-un corp bun conducător de electricitate, în cazul de faţă coloana de sînge din vas, care străbate liniile de forţă ale

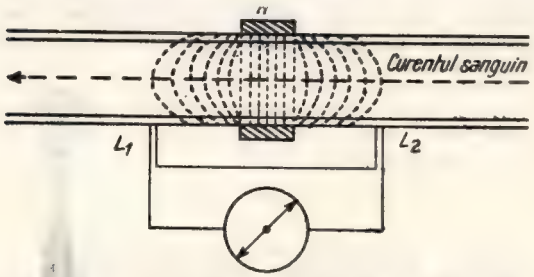


Fig. 439. — Schiţa Termostromuhr-ului Rein: H — electrozii termici aplicaţi la exteriorul vasului sanguin; L_1 şi L_2 — cele două termojoncţiuni care duc la galvanometru.

unui cîmp magnetic, se dezvoltă o diferenţă de potenţial în conductor. În anumite condiţii, realizabile în practică, această diferenţă de potenţial este proporţională cu viteza fluxului sanguin. La exteriorul vasului sanguin nesecţionat se aplică un cîmp magnetic uniform, fie cu ajutorul unui electromagnet, sau al unui magnet obişnuit, iar potenţialul dezvoltat este preluat de pe pereţii vasului cu ajutorul unor electrozi nepolarizabili. Dat fiind că potenţialul este mic el trebuie amplificat înainte de a putea fi înregistrat cu un galvanometru sau un oscilograf.

Cele mai indicate metode pentru măsurarea fluxului sanguin sînt cele care tulbură cît mai puţin circulaţia sanguină, adică pletismografia [4], şi cele în care o substanţă oarecare este cedată sîngelui sau captată din sînge de către ţesutul studiat. Cantitatea oricărei substanţe X îndepărtate din sînge de un organ în unitatea de timp este egală cu cantitatea totală de substanţă adusă acelui organ de fluxul arterial minus cantitatea îndepărtată prin vene în acelaşi interval, adică:

$$\text{cm}^3 \text{ X în organ} = \text{cm}^3 \text{ X adus de artere} - \text{cm}^3 \text{ X îndepărtat prin vene.}$$

Deoarece cm^3 X adus de artere $= (X)_a \times$ debitul sanguin

şi cm^3 X îndepărtat prin vene $= (X)_v \times$ debitul sanguin,

atunci cm^3 X în organ = debitul sanguin $(X)_a - (X)_v$

sau $$\text{debitul sanguin} = \frac{\text{cm}^3 \text{ X în organ}}{(X)_a - (X)_v}$$

cînd $(X)_a$ şi $(X)_v$ egalează concentraţiile lui X per cm^3 de sînge în arteră şi respectiv venă. Astfel, s-a utilizat bromsulfaleina (BSP) pentru evaluarea debitului sanguin din ficat [14, 59] şi protoxidul de azot în studierea debitului cerebral [48] şi uterin la bolnavele gravide [2].

Fluxul sanguin prin plămîni

Circulaţia pulmonară are două funcţii: 1) de a transfera sîngele din partea dreaptă a inimii în partea stîngă şi 2) de a expune sîngele epiteliului pulmonar, unde gazele sînt schimbate între plasmă şi aerul alveolar. Cea de a doua funcţie este realizată foarte rapid. În interval de 2 sau 3 secunde, sîngele care se află în ventriculul drept este expus într-un strat gros de aproximativ 10 μ pe o suprafaţă de peste 100 de picioare pătrate (circa

10 m^2) [75]. Cu cîteva secunde mai tîrziu, acest sînge este colectat în ventriculul stîng. În scurta perioadă de timp în care sîngele se află în capilarele pulmonare se realizează un echilibru total între bioxidul de carbon din aerul alveolar şi cel al plasmei. În acest timp, sîngele se oxigenează aproape complet. Compoziţia aerului alveolar este reglată de sistemul respirator, astfel că presiunile normale ale gazelor din sîngele arterial sînt menţinute în ciuda variaţiilor mari ale volumului sanguin care trece prin plămîni în unitatea de timp.

În decursul unei perioade de timp, ventriculele stîng şi drept, contractîndu-se sincronizat, elimină cantităţi echivalente de sînge. Sîngele din ventriculul drept măreşte presiunea din arborele arterial pulmonar, de la un nivel diastolic de 7—12 mm Hg (în medie 10 mm) la un nivel sistolic de 25—28 mm Hg (în medie 27 mm) [47]; un volum echivalent de sînge măreşte presiunea din aortă pînă la 140 mm Hg. Această diferenţă ia naştere din cauză că arborele arterial pulmonar, prin contrast cu cel al circulaţiei sistemice, este mai distensibil şi mai puţin elastic şi oferă o rezistenţă mai mică. Viteza undei pulsului este mult mai mică în arborele pulmonar, iar presiunea medie din artera pulmonară este de numai 20 mm Hg. Rezistenţa în arteriolele pulmonare este aproximativ o cincime din aceea a arterelor mai lungi ale circulaţiei sistemice.

Rezistenţa circulaţiei sistemice serveşte pentru menţinerea unui gradient de presiune reglat în aşa fel încît sîngele este distribuit diferitelor organe, în funcţie de necesităţile acestora. Deoarece toate părţile plămînilor sînt similare din punct de vedere funcţional, prezintă puţină importanţă faptul dacă sîngele este trimis către un lob normal sau altul. Uneori se produce o şuntare a sîngelui înaintea ţesuturilor bolnave, dar aceasta se poate explica fără a postula existenţa unor mecanisme vasomotorii de felul acelora care reglează arteriolele sistemice.

În primele experienţe în care plămînii au fost perfuzaţi artificial sau constituiau un segment din preparatul inimă-plămîn, metode similare au produs schimbări similare în rezistenţa periferică pulmonară şi cea generală — constatări care păreau să indice un control nervos şi chimic al rezistenţei periferice în plămîn. Totuşi aceste condiţii experimentale au fost cu totul anormale prin faptul că vasele pulmonare erau contractate forţat [18, 31, 40, 74]. Presiunile normale de perfuzie au produs un flux sanguin de numai 1/10 sau 1/20 din cel al animalelor intacte. În aceste condiţii, stimularea nervilor sau injectarea de droguri ar putea foarte bine produce o rezistenţă sporită a patului pulmonar şi un debit pulmonar scăzut care nu sînt cîtuşi de puţin indicaţiile unei funcţionări normale.

Cînd se înregistrează presiunea sanguină din artera pulmonară a unui animal intact, neanesteziat, se observă numai modificări foarte uşoare ca reacţie la procedeele experimentale. Astfel, cînd fluxul sanguin pulmonar se măreşte, în urma unui exerciţiu [27] sau ca rezultat al administrării de substanţe producînd vasodilataţie în circulaţia sistemică, se constată numai o foarte mică creştere a presiunii în arterele pulmonare. Dacă rezistenţa ar rămîne aceeaşi, dublarea fluxului sanguin ar dubla diferenţa dintre presiunea arterială şi cea venoasă. De fapt diferenţa de presiune dintre arterele şi venele pulmonare creşte foarte puţin, ceea ce arată că o creştere a fluxului sanguin este însoţită de o scădere a rezistenţei. Această scădere aparentă a rezistenţei poate fi uşor explicată dacă presupunem că sîngele se scurge normal prin vase cu colaps parţial, care se deschid în mod pasiv, opunînd o rezistenţă mică sau inexistentă fluxului, pe măsura creşterii curentului [40, 44, 47].

Variaţiile mari de presiune au totuşi loc în artera pulmonară. În afară de schimbări pasive rezultînd din variaţiile presiunii intratoracice şi care nu destind vasele pulmonare, există cele rezultînd din stocarea sîngelui în plămîni, atunci cînd ventriculul stîng funcţionează neadecvat. Aceste variaţii apar clinic în insuficienţa circulatorie congestivă [41] şi pot fi produse experimental prin injectarea unor doze foarte mari de epinefrină, care produc o constricţie a arteriolelor din circulaţia sistemică şi o creştere a presiunii sanguine pe care partea stîngă a inimii nu o poate elimina. În acest caz, creşterea presiunii arteriale pulmonare este egală cu o creştere a presiunii venoase pulmonare şi gradientul de presiune dintre artere şi vene este fie neschimbat, fie scăzut. Creşterea gradientului de presiune de la artera pulmonară la vena pulmonară poate fi considerată ca o indicaţie clară de creştere a rezistenţei patului pulmonar numai atunci cînd nu există o creştere a fluxului sanguin pulmonar. O astfel de indicaţie evidentă a unei rezistenţe nu se observă în urma unor stimuli normali ca exerciţiul [27], acetilcolina, epinefrina [40, 44, 47] angiotonina şi renina [50, 55], ci numai în urma unor diferite substanţe administrate în doze toxice [76].

Este bine cunoscut faptul că tensiunea oxigenului din sîngele arterial al circulaţiei sistemice nu descreşte în timpul pneumoniei atît de mult cît ar fi fost de aşteptat pe baza proporţiei de ţesut pulmonar care nu poate fi ventilat [70, 71]. De asemenea, dacă un plămîn normal şi unul colabat ar primi sîngele la intervale egale şi în cantităţi egale, amestecul rezultant, de sînge aerat şi neaerat, ar avea o saturaţie de oxigen sub normal, de un volum proporţional cu volumul ţesutului pulmonar neventilat. Totuşi la un animal cu un plămîn colabat saturaţia în oxigen a sîngelui arterial din circulaţia generală este aproape normală. Rezultă deci, că în astfel de împrejurări, sîngele este şuntat înainte de a ajunge la suprafaţa colabată. S-ar părea că o astfel de redistribuţie se realizează prin următoarele mijloace.

Rezistenţa periferică a plămînului colabat este cu 5—7 mm Hg mai mare decît aceea a plămînului normal, deoarece plămînul colabat este supus presiunii atmosferice, iar plămînul normal presiunii intratoracice. Deoarece o schimbare mică a gradientului de presiune dintre artera pulmonară şi atriul stîng duce la mărirea debitului pulmonar, creşterea de 5—7 mm Hg este probabil suficientă pentru a devia sîngele din plămînul colabat în cel normal. O creştere similară a rezistenţei opuse fluxului sanguin are probabil loc atunci cînd alveolele sînt umplute cu exsudat (pneumonie) sau cînd sînt colabaţi lobi sau lobuli izolaţi (atelectazie). Totuşi, acest mecanism de schimbare a direcţiei sîngelui de la plămînul afectat nu este tot atît de eficientă atunci cînd presiunile vasculare pulmonare sînt crescute, iar plămînii sînt congestionaţi ca rezultat al unei insuficienţe ventriculare stîngi; pneumonia duce la anoxie mult mai uşor la bolnavii cu insuficienţă circulatorie congestivă decît la cei cu o circulaţie normală.

Arterele şi arteriolele pulmonare [53] sînt deservite de un mare număr de nervi vasomotori deşi, aparent, aceştia nu sînt implicaţi în reglarea rezistenţei periferice. Capacitatea arborelui pulmonar este modificată şi, prin aceasta, şi mărimea rezervorului sanguin pulmonar.

Cantitatea de sînge din plămîn se modifică concomitent cu presiunea venoasă pulmonară [31]. Ca şi în rezervorul venos al circulaţiei sistemice, presiunea venoasă pulmonară este micşorată din cauza tahicardiei şi creşte

datorită insuficienței ventriculare stîngi. Aceste modificări ale presiunii venoase pulmonare produc schimbări pasive în umplerea rezervorului sanguin pulmonar. Atunci cînd cantitatea de sînge din plămîn crește, aceasta se face în dauna spațiului pulmonar accesibil aerului [25], fapt indicat de reducerea capacității vitale în insuficiența cardiacă congestivă. La o persoană normală, în clinostatism [24, 41, 46], are loc o scădere marcată a capacității vitale. Această scădere este legată de modificările circulatorii și ea este mult mai redusă atunci cînd întoarcerea venoasă este împiedicată prin garouri fixate la baza brațelor și coapselor, înainte ca subiectul să se așeze în clinostatism. Deoarece garourile reține sîngele în patul vascular al extremităților, orice creștere a întoarcerii sîngelui, pentru înmagazinarea în plămîni, va fi sub limita normală. În consecință, congestia pulmonară posturală normală este redusă, astfel încît capacitatea vitală a subiectului

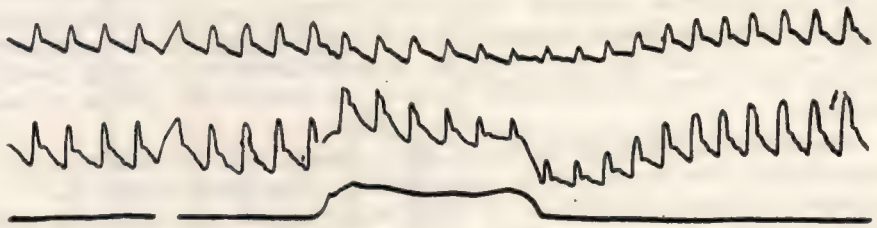


Fig. 440. — Efectele presiunii intratoracice mărite asupra presiunii sanguine la om. De jos în sus: presiunea intratoracică; presiunea arterială, presiunea arterială minus presiunea intratoracică, așa cum a fost înregistrată cu un manometru diferențial.

este mai apropiată de aceea pe care o avea în ortostatism.

Modificările presiunii intratoracice influențează fluxul sanguin și presiunea sanguină, atît direct cît și indirect. Presiunea crește simultan și egal în torace, abdomen și canalul cerebrospinal, ca rezultat al eforturilor expiratorii cum ar fi tusea și eforturile intense [42]. În timpul eforturilor inspiratorii, cum ar fi gîfîiala, presiunea abdominală poate crește, în timp ce presiunea toracică descrește, iar presiunea cerebrospinală se menține la un nivel intermediar.

În timpul unui efort expirator nu există nici o schimbare a gradientului de presiune care să transfere, fie sîngele venos, fie cel arterial, dintr-o parte a celor trei mari cavități în alta, dar creșterea de presiune din torace, canalul cerebrospinal și abdomen este transmisă direct inimii și vaselor sanguine, producînd o creștere a presiunii sîngelui incompresibil din aceste vase. Această creștere de presiune, care în cazul unei tuse puternice se poate ridica la 100—150 mm Hg, nu supune la tensiune pereții vaselor din interiorul celor trei mari cavități. Ea este transmisă de-a lungul arborelui arterial spre cap și extremități, unde produce o creștere a presiunii arteriale efective. În timpul unui acces de tuse, presiunea arterială periferică poate avea o fluctuație de două sau trei ori mai mare decît valoarea normală [42, 43].

Dacă presiunea intratoracică ridicată se menține mai mult decît cîteva secunde (ca în eforturile din timpul scaunului), ea va influența întoarcerea sîngelui venos (fig. 440). Aceasta reduce amploarea presiunii

pulsului şi înălţimea medie a presiunii arteriale, astfel că vasele sanguine intratoracice sînt mai puţin dilatate decît în mod normal, deşi vasele din afara celor trei mari cavităţi pot conţine sînge la o presiune deasupra valorii normale.

Cînd efortul intens încetează brusc, presiunea intratoracică ridicată nu mai sprijină presiunea arterială, iar presiunea din vasele extratoracice scade brusc cu o valoare egală a celei cu care scade presiunea efortului. Totuşi, presiunea care produce dilatarea vaselor intratoracice nu se schimbă. Această fază a răspunsului faţă de efortul intens (experienţa Valsalva) este de scurtă durată, deoarece sîngele care a fost reţinut de presiunea intratoracică ridicată în marile vene, se ridică înapoi spre inimă. De aici rezultă o mare creştere a presiunii arteriale medii şi a presiunii pulsului şi deseori o bradicardie reflexă. În timpul efortului, presiunea toracică este transmisă marilor artere din torace şi în afară, prin intermediul arborelui arterial. De aceea, presiunea arterială este suma dintre presiunea intratoracică şi aceea produsă de bătaia inimii. Dilatarea vaselor din torace, abdomen şi creier este produsă de presiunea de origine cardiacă, pe cînd presiunea produsă de contracţia pereţilor toracici şi abdominali dilată şi vasele periferice.

Modificările presiunii arteriale care rezultă din schimbările presiunii intratoracice sînt, de aceea, de două feluri: cele care rezultă din simpla propagare a presiunii toracice şi cele rezultînd din modificări în debitul cardiac, produse de schimbările pe care variaţiile presiunii intratoracice le aduc în umplerea inimii cu sînge. În viaţa normală, presiunea venoasă este de aşa natură încît inima este tot atît de bine umplută în toate fazele ciclului respirator; dar dacă, indiferent din ce motiv, presiunea venoasă este scăzută sau schimbările de presiune intratoracică sînt mari, fluctuaţiile debitului sanguin produc schimbări de presiune care se adaugă acelora produse prin simpla propagare a presiunilor intratoracice. Modificările presiunii sanguine produse de modificările fluxului sanguin, legate de fazele ciclului respirator, sînt întîrziate de perioada de timp necesară sîngelui pentru a trece prin inimă şi plămîn.

Fluxul sanguin prin ficat

Sîngele este transmis în ficat prin două canale separate, unul aducînd sînge arterial, iar celălalt sînge venos. Sîngele arterial intră prin intermediul arterei hepatice, pentru a fi distribuit pereţilor canalelor biliare, vaselor sanguine porte, capsulei Glisson şi ţesutului conjunctiv. Din aceste structuri, sîngele este drenat în venele hepatice. Sîngele venos din patul splanhnic este distribuit parenchimului hepatic prin ramificaţiile venei porte, care duc de la hil sau regiunea centrală spre suprafaţa organului, avînd trasee mai mult sau mai puţin paralele cu cele ale venelor hepatice care duc sîngele de la sinusoide spre vena cavă inferioară (fig. 441). Prin toată substanţa hepatică, ramificaţiile acestor doi arbori vasculari — vena portă intrahepatică şi vena hepatică — au un traseu foarte apropiat, deşi conduc sîngele în direcţii opuse. Ele sînt separate una de alta de un strat de parenchim relativ subţire. Sinusoidele acestui parenchim, împreună cu alte mici vase aferente şi eferente, distribuite pe toată lungimea celor două sisteme, asigură canale de legătură prin care sîngele

se poate mişca dintr-o venă portă într-o venă hepatică adiacentă, la toate nivelurile, de la hil pînă la periferia ficatului. Studiile radiografice arată că nu există şunturi ca atare în patul vascular al ficatului, deşi uneori sîngele trece mai rapid prin canalele centrale şi mai încet sau de loc, prin cele periferice [20, 21]. Cu alte cuvinte, părţile mai profunde şi mai centrale ale ficatului pot fi perfuzate pînă la excluderea părţilor mai distale sau peri-

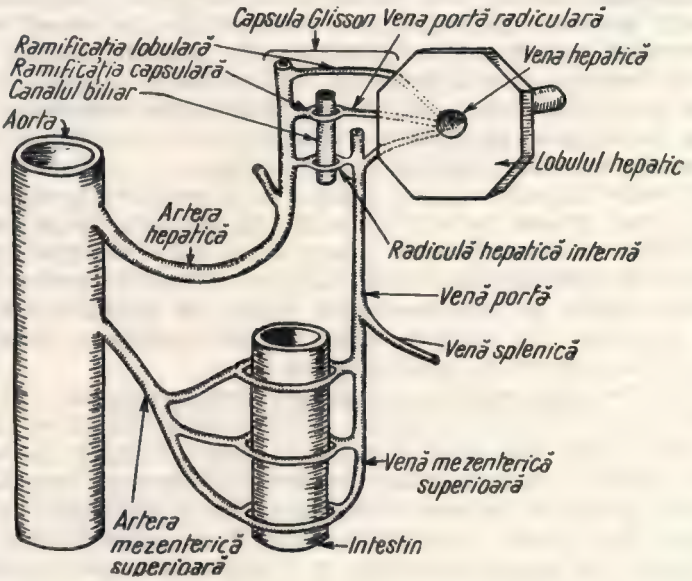


Fig. 441. — Schiţă arătînd anastomozele dintre vasele sistemice şi cele porte în ficat.

ferice. Aceste studii radiografice concordă cu observaţii anterioare care sugerează că circulaţia intrahepatică poate fi intermitentă [3] şi, de asemenea că pînă la 75% din circulaţia hepatică totală poate fi inactivă în timpul unor condiţii în care musculatura vaselor hepatice nu este nici excitată şi nici inhibată.

La omul în repaus [15, 59], fluxul sanguin combinat ce se îndreaptă spre ficat din artera hepatică şi vena portă, estimat în urma clearance-ului bromsulfaleinei, este de aproximativ 1 400 ml/min (circa 800 ml/m^2 de suprafaţă corporală), o cifră care este de acelaşi ordin ca aceea obţinută la cîinii neanesteziaţi [66], adică 82 ml/min./100 g ficat. La om, acest flux reprezintă aproximativ 20% din debitul cardiac. Dacă împrejurările care determină fluxul sanguin hepatic la om sînt comparabile cu cele de la cîine [13, 68], 10—30% din sînge intră în ficat prin artera hepatică şi 70—90% prin vena portă. În alte condiţii decît acele de repaus, marile variaţii ale fluxului unui vas sînt reflectate de schimbările compensatorii ale altui vas. Totuşi, debitul aferent combinat din artera hepatică [16] şi vena portă, poate depăşi cu puţin sau scădea sub valoarea debitului eferent din venele hepatice pe măsură ce sîngele este înmagazinat sau eliberat din sinusoidele ficatului, uneori în mod ritmic.

Variaţiile fluxului sanguin prin ficat sînt în primul rînd o consecinţă a schimbărilor vasomotorii intrahepatice [38]. Fibrele vasomotorii către ramificaţiile intrahepatice ale venei porte părăsesc măduva spinării de la al 3-lea la al 11-lea segment toracic, la cîine, principala concentrare fiind centrată în D_{5-9}. Stimularea acestor fibre produce constricţia vaselor porte intrahepatice, creşterea accentuată a presiunii din vena portă, descreşterea volumului hepatic şi accelerarea circulaţiei transhepatice. Modificări absolut similare sînt produse de injectarea intraportală de epinefrină. Fibrele vasoconstrictoare sînt distribuite prin splanhic şi plexul hepatic spre arteriolele ramificaţiilor arterei hepatice. Vasodilataţia acestor arteriole se produce ca şi cum ar face parte din reglările reflexe ale sistemului vasomotor, dar existenţa unor fibre vasodilatatoare care ar face legătura cu ele nu a fost demonstrată ; răspunsul pare a fi pasiv.

Deşi venele hepatice ale cîinelui posedă un înveliş muscular care acţionează ca un sfincter ce se contractă sub influenţa histaminei, această situaţie pare a fi o caracteristică a speciei şi nu o trăsătură generală a mamiferelor. În prezent, nu există mărturii satisfăcătoare cu privire la existenţa unor astfel de sfinctere la om şi nici nu există o indicaţie clară că venele hepatice, cu excepţia celor de la carnivore, schimbă fluxul sanguin de la ficat spre vena cavă inferioară.

Prin funcţionarea acestor mecanisme, care acţionează direct sau reflex, volumul ficatului este micşorat ca răspuns la creşterea conţinutului de bioxid de carbon din aerul inspirat, la lipsa de oxigen şi la scăderea volumului sanguin — toate acestea reprezentînd stressuri care dau naştere unui răspuns presor în sistemul vasomotor. Invers, volumul hepatic creşte ca şi cum ar face parte din reglările depresoare. Adică ficatul acţionează ca un rezervor sanguin. De exemplu, ca răspuns la epinefrina injectată în vena portă, ficatul de cîine poate trimite în vena cavă inferioară un volum de sînge egal cu 26—59% din greutatea totală a ficatului [34, 56, 66]. Se spune că acest sînge a fost înmagazinat în ficat, nu pentru că acesta ar reprezenta un fund de sac, ci pentru că sîngele poate fi îndreptat spre alte porţiuni ale sistemului vascular [6]. Transferul este realizat prin transformarea unui pat vascular destul de mare, cu un curent care se deplasează încet, într-un pat vascular mai mic, în care fluxul este mai rapid. Micşorînd viteza sîngelui prin ficat se măreşte, în consecinţă, volumul sanguin din interiorul acestuia. În prezent nu există dovezi că în insuficienţa cardiacă fluxul sanguin hepatic descreşte în comparaţie cu alte părţi din circulaţie, dar în astfel de condiţii, la om, ficatul poate conţine 1,5 litri de sînge. Înmagazinarea sîngelui de către ficat reduce întoarcerea venoasă şi astfel solicitarea cordului.

Patul vascular al ficatului exercită şi o reglare asupra volumului de sînge circulant prin legătura sa cu sistemul portal [52]. Datorită poziţiei lor între două rezistenţe variabile, reprezentate de arteriolele intestinului la un capăt şi vasele intrahepatice la celălalt, vena portă şi tributarele ei funcţionează ca un depozit de sînge. Creşterea rezistenţei create de arteriolele mezenterice, aşa cum apare în mod reflex atunci cînd cererile ariilor extrasplanhnice sînt ridicate, duce la scăderea afluxului spre sistemul portal ; printr-o constricţie concomitentă a vaselor porte sîngele este împins — sub o presiune adecvată pentru a învinge rezistenţa lor mică — prin ramificaţiile porte intrahepatice şi sinusoide, în venele hepatice şi vena cavă inferioară [9, 10]. Invers, dilatarea arteriolelor ducînd spre sistemul por-

tal este urmată de creşterea conţinutului de sînge al acestuia; dilatarea simultană a capilarelor şi vaselor patului splenic permite o creştere apreciabilă a capacităţii sistemului, iar dilataţia concomitentă a vaselor porte mai mari duce la scăderea presiunii sanguine şi la un flux diminuat prin vasele intrahepatice [10].

Această capacitate de reglare este arătată de două categorii de date. Se afirmă că infuzia unor cantităţi mici de lichid dilată segmentele de vene mezenterice separate de circulaţie, dar cu inervaţia intactă. Invers, scoaterea sîngelui din circulaţie este urmată de o constricţie. Mai mult, infuzia unor volume mari de lichid duce la o creştere accentuată a volumului sanguin şi a presiunii în sistemul portal, fără nici o schimbare de presiune în vena cavă inferioară. Se consideră că creşterea de presiune în sistemul portal indică o creştere a rezistenţei faţă de fluxul prin ficat, care are drept rezultat blocarea şi reţinerea volumului suplimentar de lichid în sistemul portal. Rezistenţa opusă de vasele intrahepatice care servesc la înmagazinarea sîngelui în sistemul portal poate fi considerată de origine nervoasă, deoarece denervarea ficatului distruge această capacitate şi înlătură o parte principală a controlului de reglare prin care sistemul hepatic portal modifică întoarcerea venoasă şi debitul cardiac.

Fluxul sanguin prin splină

După cum fluxul sanguin printr-un organ activ este mărit în comparaţie cu starea de inactivitate, tot aşa se întîmplă şi cu volumul sanguin prezent în patul vascular al organului respectiv. Astfel, în timpul unui exerciţiu, cînd un mare număr de muşchi sînt simultan în activitate, iar debitul cardiac creşte de 4 sau 5 ori faţă de valoarea de repaus, volumul sîngelui circulant creşte iar presiunea urcă uşor. O creştere similară a volumului circulant are loc în cazul reglării faţă de căldură, cînd fluxul sanguin prin piele este mărit, iar debitul cardiac poate fi dublat sau poate creşte şi mai mult. În astfel de împrejurări şi în altele asemănătoare, volumul sîngelui circulant este mărit prin intrarea sîngelui din înmagazinări sau depozite în circulaţia activă. Aceste depozite includ aorta, marile vene, sistemul portal, plexul venos al pielii, sinusoidele ficatului, splina şi plămînii.

Deşi volumul aortei şi al ramurilor sale mai mari se schimbă în anumite împrejurări [32], aceste vase nu dau cantităţi apreciabile de sînge în timpul activităţii, deoarece presiunea arterială egalează sau depăşeşte pe aceea din starea de repaus; iar aorta, ca o consecinţă, este aproximativ tot atît de destinsă în timpul exerciţiului ca şi în repaus. Rezervoarele sau depozitele de sînge trebuie de aceea considerate ca anexe ale sistemului venos care, asigurînd posibilităţile de golire şi umplere, reglează întoarcerea venoasă. În timpul exerciţiilor grele, din aceste depozite poate fi sustrasă o cantitate suficientă de sînge, pentru a mări volumul sîngelui circulant cu 25—30%. Din această cantitate, circa 200—250 ml este asigurată de splină; restul este probabil asigurat de circulaţia portală, piele, ficat şi plămîni. Sîngele poate fi obţinut din aceste depozite, aşa cum s-a arătat în discuţia cu privire la circulaţia prin ficat, plămîni şi piele, prin reducerea presiunii venoase care rezultă din cardioacceleraţie; de asemenea, sîngele poate fi expulzat prin contracţia activă a pereţilor acestor rezervoare, determinată de acţiunea sistemului nervos simpatic. Splina se goleşte în mod activ; celelalte depozite de sînge se golesc atît pasiv cît şi activ [28].

Mușchiul neted al capsulei și trabeculelor splinei este prevăzut cu fibre eferente simpatice care vin prin splanhnici și de-a lungul arterei splenice. În urma activării acestor nervi eferenți, splina se contractă, producînd o presiune care la unele animale (dacă se produce ocluzia venei) poate ajunge la 100 mm Hg și vărsînd rezerva sa de sînge în vena splenică. Diversitatea împrejurărilor în care aceste fibre sînt active, iar sîngele splenic este redat circulației active, a fost admirabil demonstrată pe cîini cu spline exteriorizate de către Barcroft [7]; schimbările de volum au putut fi măsurate sau urmărite vizual. Condițiile acute — pe lîngă exercițiu și expunerea la o temperatură externă crescută — în care volumul splinei scade, includ hemoragia, stările emoționale, anoxia și administrarea anumitor anestezice cum ar fi cloroformul și eterul; condițiile subacute includ estrul, perioada de sarcină și lactația. Acute sau subacute, acestea sînt condiții în care există o creștere, fie a fluxului sanguin, fie a metabolismului, care trebuie să fie echilibrată de o creștere a volumului sanguin sau de creșterea capacității sale de transport al oxigenului. Echilibrul este realizat cu ajutorul a două mecanisme: 1) scăderea presiunii sanguine din circulația generală, factor care acționează prin sinusul carotidian și nervii depresori, și 2) anoxia semnalată de corpusculii carotidieni, care duce totdeauna la o contracție reflexă a splinei.

Dovada că sîngele care este forțat să iasă din splină în aceste condiții de stress a fost înmagazinat în splină, fiind sustras circulației generale, a fost adusă tot de Barcroft. Dîndu-se unor șobolani să respire amestecuri conținînd 0,6—0,7% oxid de carbon în aer, a fost necesară o perioadă de aproximativ 30 minute, înainte ca concentrația de carboxihemoglobină din hematiile splinei să devină egală cu aceea a hematiilor din sîngele circulant. Invers, carboxihemoglobina s-a pierdut din pulpa splenică mai încet decît din circulația generală, atunci cînd li s-a dat animalelor să respire aer în loc de sus-menționatul amestec gazos. Aceste observații au fost repetate și confirmate de o serie de cercetători pe alte specii de animale.

Nu s-a dovedit existența unor fibre dilatatoare pentru splină, deși creșterea presiunii la nivelul sinusului carotidian sau stimularea nervului depresor la iepure, duce la o dilatare reflexă a splinei. Dilatația reprezintă, deci, un proces pasiv și pare a fi produsă de reacția splinei la presiunea arterială, ca rezultat al relaxării arteriolelor și / sau prin constricția venei splenice sub acțiunea fibrelor venomotorii care se termină în musculatura sa. Distrugerea acestor fibre, care la cîine ajung la vena splenică prin nervul frenic stîng, înlătură dilatația reflexă a splinei.

Controlul nervos al fluxului prin vena splenică pare să fie important pentru concentrația sîngelui din splină. La animalele ale căror spline au o capsulă musculară bine dezvoltată, contracțiile splenice ritmice — prin creșterea presiunii interne — și vena splenică, — prin împiedicarea ieșirii sîngelui splenic — servesc la filtrarea și scoaterea lichidului care revine în circulația generală prin limfă. La aceste animale — cal, cîine și pisică — sîngele venind de la splină este bogat în elemente figurate. Cruikshank a constatat, de exemplu, că sîngele expluzat dintr-o splină de pisică, prin stimularea splanhnică, a fost egal cu 2,6—5,6% din volumul sanguin circulant și posedă o valoare medie de hemoglobină de 115%, iar în unele probe ajungea la 140%.

Fluxul sanguin prin rinichi

Rolul principal al rinichilor în funcţiile generale ale corpului constă în reglarea compoziţiei sîngelui ; în consecinţă, fluxul sanguin prin rinichi este în legătură mult mai strînsă cu metabolismul general al organismului şi cu compoziţia sîngelui, decît cu cerinţele metabolice locale. Fluxul sanguin renal total, la un individ în stare de postabsorbţie, este de ordinul a 1,3 litri/minut sau de aproximativ 1/4 din debitul cardiac şi, ca şi acesta, este proporţional cu suprafaţa corpului şi intensitatea metabolismului.

Sîngele care vine la rinichi prin artera renală poate ajunge la vena renală prin două căi [72]. Una din aceste căi duce de la arteriolele aferente ale arterelor interlobulare, prin glomerulii corticali, la reţeaua capilară interlobulară, care drenează în venele interlobulare. Cea de a doua cale trece prin arteriolele aferente ale glomerulilor juxtamedulari, prin *vasa recta*, spre venele interlobulare. În unele împrejurări, circulaţia pe calea corticală poate fi întreruptă, iar sîngele deviat pe cea de a doua cale ; s-a sugerat că uneori, din contră, fluxul poate fi mărit prin corticală şi diminuat prin căile medulare.

Reglarea nervoasă. Studiile clasice efectuate în 1899 de Bradford [14] au arătat că vasele intrarenale ale rinichilor posedă atît fibre vasoconstrictoare, cît şi fibre vasodilatatoare. La cîine, fibrele vasoconstrictoare ale rinichilor părăsesc măduva spinării prin rădăcinile anterioare ale segmentelor D_{6-12} fiind foarte concentrate în D_{10-13} ; fibrele vasodilatatoare, concentrate în rădăcinile anterioare ale D_{11-13}, intră în nervul splanhnic şi fac legătura în ganglionii mezenterici inferiori, de unde fibrele postganglionare intră în hilul rinichilor. Stimularea fibrelor plexului renal provoacă scăderea volumului renal [14], paloarea cortexului [29] şi încetarea fluxului prin glomerulii corticali [19]. Deci, fibrele vasoconstrictoare ajung şi la arterele interlobulare, iar faptul că numai vasele dintr-un singur sector al cortexului pot fi afectate arată că fibrele din plexul renal sînt distribuite spre periferie, în mod selectiv. Există, de asemenea, dovezi că fibrele vasoconstrictoare ajung la vasele medularei, deoarece stimularea plexului renal reduce fluxul medular măsurat cu un fluxmetru cu termocuplu [65]. Distribuirea intrarenală a fibrelor vasodilatatoare identificate de Bradford nu a fost precis stabilită.

Se pare că la om nu se produce o creştere a fluxului renal atunci cînd acţiunea centrilor vasomotori asupra vaselor renale este paralizată printr-o anestezie spinală. Acest fapt pledează împotriva existenţei, în starea bazală, a unui tonus vasoconstrictor neurogen persistent. Mai mult, patul vascular al rinichilor, aşa cum s-a apreciat prin înregistrări pletismografice ale întregului organ, joacă un rol extrem de redus în reglările de presiune, atunci cînd dinamica sistemului cardiovascular este alterată de stimularea nervilor depresori sau a capătului central al sciaticului ; reglările care au loc în sistemul interrenal, în timpul acestor răspunsuri „presoare" şi „depresoare", par a fi îndreptate spre menţinerea unui flux constant, în ciuda schimbărilor de presiune [14]. Mai mult, fluxul renal este schimbat numai în mică măsură în timpul reglărilor vasomotorii asociate cu încălzirea sau răcirea întregului animal [63]. Pe de altă parte, sîngele este deviat de la rinichi ca o parte a răspunsului presor la stimularea electrică a unor focare situate în circumvoluţiile sigmoide anterioare, la pisici, efect care este înlăturat de denervarea renală [45]. Mai mult, inhalaţia de eter şi ciclopropan este aso-

ciată cu o creştere de origină nervoasă [60] a rezistenţei reţelei vasculare a rinichiului. Rolul acestor răspunsuri (la stimularea corticală şi la inhalarea de anestezice) în funcţiile generale ale corpului este departe de a fi clarificat. Tot atît de obscură este importanţa ischemiei renale de origină nervoasă, care are loc ca răspuns la anoxie (8% oxigen în nitrogen) şi hipercapnie (9—25% bioxid de carbon în oxigen [29]). Aceste răspunsuri scot în evidenţă mecanismul, dar oferă puţine puncte de reper cu privire la rolul lor.

Reglarea chimică. Ca o consecinţă a fluxului abundent, rinichiul primeşte o cantitate de sînge în exces faţă de nevoile sale metabolice, iar diferenţa arteriovenoasă de oxigen este scăzută. De aceea nu este surprinzător că nu există nici o legătură între nevoile metabolice ale rinichiului şi fluxul sanguin, în afara faptului că consumul de oxigen creşte proporţional cu fluxul sanguin, deşi nu are legătură cu debitul urinar. Totuşi există unele dovezi că se poate modifica clearance-ul ureei printr-o creştere a conţinutului de proteine din regimul alimentar, şi că această schimbare a clearance-ului este însoţită de o creştere a fluxului sanguin prin rinichi; dar aceste date nu arată în ce măsură creşterea fluxului reprezintă un rezultat al schimbărilor locale din rinichi sau este consecinţa unor modificări din circulaţia generală.

Fluxul sanguin prin uter

Rolul uterului în ciclul feminin de reproducere determină în mare măsură fluxul sanguin. În uterul negravid, fluxul creşte şi descreşte în timpul fluxului menstrual; în uterul gravid, fluxul sanguin creşte pentru a asigura dezvoltarea fătului şi a membranelor sale. În sfîrşit, la naştere, fluxul este modificat de contracţiile musculaturii uterine, iar după expulzarea fătului revine la un nivel tipic pentru uterul gol. Factorii care reglează fluxul sanguin prin patul vascular uterin în fiecare din aceste trei stadii nu au fost determinaţi pînă în prezent.

Fibrele vasomotorii cu care sînt înzestrate vasele uterine şi vaginale, par să facă parte, în întregime, din sistemul simpatic. Activitatea lor este urmată de o vasoconstricţie care nu este înlăturată de atropină; cînd controlul lor tonic este înlăturat (de exemplu prin secţionarea transversală a măduvei spinării), patul vascular uterin se dilată şi se congestionează pentru un timp. În ciuda acestor indicaţii, controlul nervos al vaselor uterine pare să fie mai degrabă accesoriu decît esenţial, deoarece femei simpatectomizate pot concepe şi da naştere unui copil normal.

Controlul predominant asupra vaselor uterului pare a fi exercitat de hormoni. De exemplu, sub influenţa estronei, uterul devine hiperemic înainte ca activitatea sa metabolică să crească; deci estrona pare a avea un efect direct asupra vaselor sanguine însăşi. Sîngele care părăseşte uterul în aceste împrejurări are culoarea de sînge arterial, deoarece creşterea volumului circulant depăşeşte cerinţele de oxigen ale ţesuturilor. Totuşi, ţesutul perfuzat devine edematos, ca rezultat al filtrării capilare crescute.

În stadiile timpurii ale gestaţiei vor continua aceleaşi relaţii. Fluxul sanguin uterin depăşeşte necesităţile în oxigen ale ţesuturilor pe care le

alimentează, fapt demonstrat de conţinutul mărit în oxigen al sîngelui din venele uterine. În perioada următoare, debitul/minut al sîngelui pare a creşte paralel cu creşterea placentei, atingînd maximum la sfîrşitul primelor două treimi din perioada de gestaţie. Apoi fluxul sanguin rămîne relativ constant, deşi necesităţile metabolice ale conţinutului uterin continuă să crească ; ca rezultat, sîngele care părăseşte uterul conţine din ce în ce mai puţin oxigen. Faptul că fluxul sanguin pare a fi corelat cu mărimea placentei şi nu cu cerinţele de oxigen ale ţesuturilor alimentate pledează pentru punctul de vedere că hormonii placentari predomină în con-

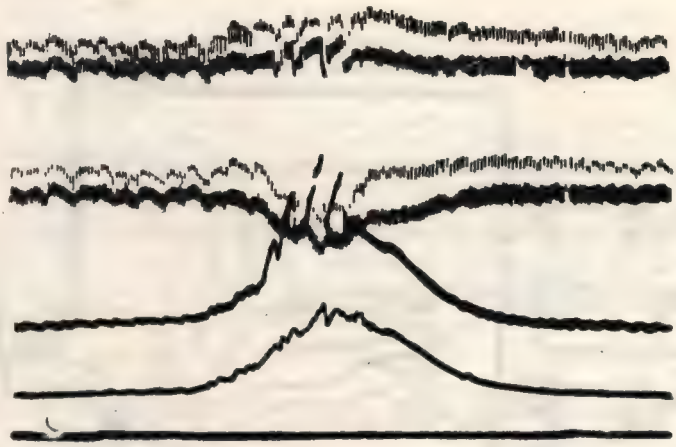


Fig. 442. — Relaţiile de presiune în timpul travaliului. De sus în jos : presiunea arterială, presiunea arterială minus presiunea uterină, presiunea uterină, presiunea uterină minus presiunea gastrică.

trolul circulaţiei uterine. Această ipoteză este întrucîtva sprijinită de studiile asupra hipertensiunii care tulbură deseori ultimele luni ale sarcinii. S-a putut produce hipertensiune cu convulsii de tip eclamptic prin restricţia fluxului sanguin din arterele uterine [61], ca şi prin împiedicarea mecanică a creşterii fluxului sanguin renal, creştere asociată în mod normal cu sarcina [23]. Hipertensiunea se reduce, fie o dată cu terminarea sarcinii, fie prin înlăturarea restricţiei fluxului sanguin uterin sau renal.

În timpul naşterii, circulaţia prin uter şi placentă este modificată de presiunea intrauterină ridicată, care se dezvoltă în timpul durerilor [77] ; presiunea arterială creşte ca şi presiunea diferenţială (fig. 442), deoarece contracţia uterină împinge sîngele venos din placentă şi prin aceasta măreşte reîntoarcerea venoasă. În ciuda acestei creşteri a presiunii sanguine există o scădere a presiunii care determină irigaţia placentei, deoarece presiunea intrauterină creşte mai mult decît presiunea sanguină.

Presiunea în interiorul uterului poate fi măsurată ducînd o coloană de aer dintr-un balon care se află în uter la un manometru. Prin comparaţie cu o înregistrare simultană a presiunii sanguine se poate aprecia cantitatea prin care aceasta din urmă o depăşeşte pe prima. Acest exces de presiune

sau presiunea hidraulică efectivă poate fi de asemenea înregistrată cu ajutorul unui manometru diferenţial (fig. 443).

Creşterile în presiunea intrauterină nu sînt produse numai de contracţia musculaturii uterine, ci şi de contracţia pereţilor abdominali, care măresc deopotrivă presiunea în interiorul abdomenului şi al uterului. O creştere a presiunii intrauterine, produsă în acest fel, nu împiedică circulaţia uterină, deoarece este transmisă direct spre vasele sanguine toracice şi abdominale, iar de aci înainte este echilibrată de o creştere simultană a

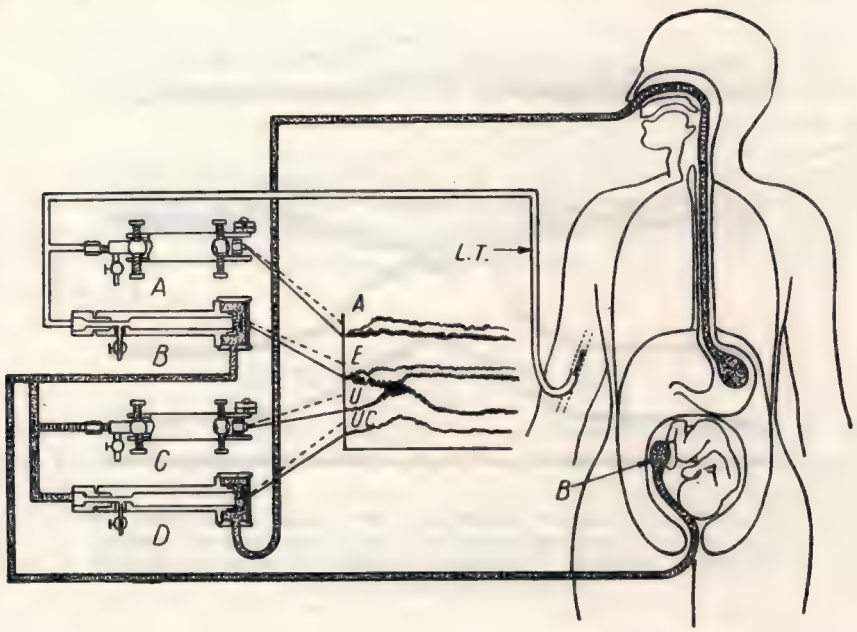


Fig. 443. — Schiţă arătînd înregistrarea simultană a presiunii arteriale (A), *a presiunii care irigă placenta* (E), *a presiunii intrauterine* (U) *şi a forţei cu care peretele uterin contribuie la presiunea intrauterină. E* este obţinut prin transmiterea presiunii arteriale la un manometru optic, a cărui membrană este introdusă într-o carcasă la care este transmisă presiunea intrauterină. Contribuţia peretelui uterin la presiunea intrauterină este măsurată cu un manometru diferenţial similar, care scade presiunea intragastrică din presiunea uterină.

presiunii arteriale. De aceea nu se observă o modificare netă a presiunii care face irigaţia uterului, afară de cazul cînd efortul este prelungit timp de 10 sau 15 secunde şi influenţează întoarcerea venoasă a sîngelui spre inimă. Acţiunea reflexă faţă de efort durează o perioadă atît de scurtă încît acest factor nu joacă nici un rol. Expulzia voluntară este deseori prelungită la insistenţa obstetricianului, astfel că circulaţia poate suferi din lipsa întoarcerii venoase.

Măsurători atente arată că, în timpul travaliului normal, fluxul sanguin prin placentă este asigurat de legătura naturală dintre presiunea arterială şi cea intrauterină. Din păcate, aceste afirmaţii nu sînt valabile cînd

se administrează medicamente (ergotină şi pituitrină) pentru a grăbi travaliul (fig. 444). Administrarea acestor medicamente produce o presiune intrauterină anormal de ridicată, care este menţinută un timp îndelungat.

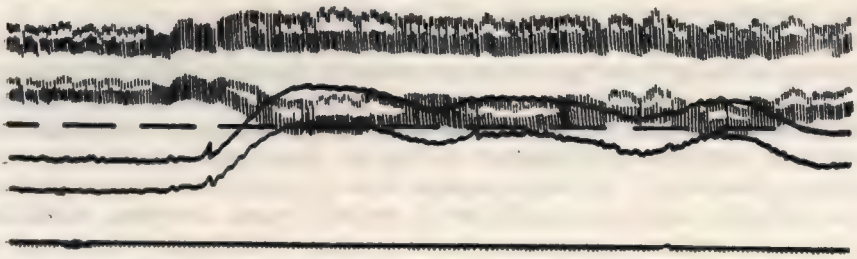


Fig. 444. — Efectul extractului pituitar asupra presiunii sanguine uterine. De sus în jos: presiunea arterială, presiunea arterială minus presiunea uterină, presiunea uterină, presiunea uterină minus presiunea gastrică.

Această presiune intrauterină ridicată împiedică sîngele de a ajunge la placentă pentru o perioadă de timp suficientă ca să ducă la apariţia unor semne evidente de asfixie fetală (încetinire cardiacă, zgomote cardiace slabe ale fătului sau chiar încetarea bătăilor inimii).

Fluxul sanguin prin piele

Patul vascular al pielii — pe lîngă faptul că asigură necesităţile metabolice ale ţesuturilor sale — joacă un rol important în reglarea temperaturii corpului. Schimbările fluxului sanguin asociate cu necesităţile metabolice sînt controlate în special de mecanisme locale; cele asociate cu reglarea pierderii de căldură se află sub controlul centrilor din hipotalamus.

Reglarea circulaţiei. *Mecanismele chimice.* Din mecanismele chimice locale care menţin fluxul sanguin în concordanţă cu nevoile metabolice ale pielii, acţiunea metaboliţilor formaţi local asupra peretelui arteriolar este cea mai simplă, deoarece reprezintă un factor cu influenţă independentă [64], adică, dilataţia produsă de metaboliţi nu depinde de integritatea conexiunilor nervoase [57].

Ilustrarea cea mai evidentă a acţiunii metaboliţilor locali este *hiperemia reactivă.* Dacă, de exemplu, fluxul sanguin spre braţ este împiedicat, arteriolele se dilată gradat. Ca rezultat al acestui fapt, cînd se dă din nou drumul circulaţiei sanguine, pielea se înroşeşte şi se încălzeşte, începînd să pulseze. Datele pletismografice arată că, o dată cu prima bătaie de puls după înlăturarea ocluziei, fluxul sanguin este în mod evident mai mare decît anterior opririi; de aici rezultă că arteriolele s-ar fi dilatat în timpul perioadei de ischemie. Gradul de dilatare este proporţional cu durata ischemiei. Dacă se lasă să difuzeze prin piele oxigen pur, în timp ce circulaţia este oprită, ischemia nu mai este urmată de o hiperemie reactivă [33]. Probabil că hiperemia reactivă este cauzată de acumularea unui metabolit al celulelor anoxice în timpul ischemiei. Acest metabolit nu a fost încă identificat.

După simpatectomie, fluxul sanguin prin laba unei pisici este determinat de metabolismul ţesuturilor cutanate. În mod specific, cînd metabolismul este modificat prin schimbarea temperaturii labei, fluxul sanguin este în aşa fel reglat încît diferenţa arteriovenoasă de oxigen este constantă în limite largi de consum de oxigen şi flux sanguin [30].

Mecanismele nervoase. Fluxul sanguin prin piele este de asemenea reglat local, prin intermediul reflexelor axonice. Reacţiile vasculare care au loc după leziune servesc pentru a ilustra funcţiile acestor reflexe [54]. Dacă se toarnă o picătură de soluţie slabă de histamină pe piele, iar regiunea de sub picătură este înţepată cu un ac, ţesuturile subcutanate vor fi lezate de substanţă. O leziune similară este produsă prin înţeparea izolată a unei suprafeţe sensibile (la urticarie) a pielii. Apare o roşeaţă locală datorită dilataţiei capilare în regiunea lezată şi apoi se produce o umflătură care ascunde culoarea capilarelor dilatate, dînd o nuanţă palidă. Umflătura este înconjurată de o porţiune marginală roşie, care se datoreşte dilataţiei arteriolare. Dacă pielea a fost anesteziată culoarea roşie este absentă. Pentru răspuns este deci necesar un element nervos. Dacă totuşi trunchiul nervos cutanat este anesteziat sau a fost secţionat abia recent, pata roşie este prezentă. Rezultă că răspunsul nu este determinat de un reflex prin sistemul nervos central, deşi fibra nervoasă periferică este necesară, deoarece pata roşie nu mai apare dacă nervul cutanat a fost secţionat cu suficient timp înainte pentru a fi degenerat.

Ipoteza acceptată de obicei pentru justificarea aspectelor sus-menţionate este că fibra aferentă de la receptorul din piele trimite o colaterală spre vasul sanguin ; activarea acestei fibre colaterale provoacă dilataţia arteriolelor care sînt cauza petei roşii. Baza anatomică a unui astfel de mecanism a fost demonstrată de Woollard în 1926 [78]. Dovezi ulterioare, că fibrele colaterale de la nervii senzitivi au o funcţie vasomotorie, au fost aduse de studiile pletismografice care arată că, atunci cînd terminaţia periferică a unei rădăcini dorsale secţionate este stimulată, vasele din suprafaţa cutanată corespunzătoare se dilată ; există oarecari dovezi că această cale joacă un rol în reglarea reflexă a fluxului sanguin cutanat [8].

Importanţa reflexului axonic şi a răspunsurilor directe ale arteriolelor în reglarea circulaţiei pot fi ilustrate de faptul că vasele sanguine periferice, lipsite de legătura cu sistemul nervos central prin simpatectomie [8, 17], anestezie spinală [67] sau prin distrugerea completă a măduvei spinării [55], pot totuşi răspunde prin dilatare sau constricţie, după împrejurări. Mai mult, reglările mai fine ale circulaţiei, care asigură reglarea locală a temperaturii, sînt considerate ca depinzînd de mecanismele cutanate locale şi de reflexele scurte, pe cînd centrul termoreglator din hipotalamus serveşte la prevenirea schimbărilor de temperatură accentuată ale sîngelui [11].

Excitarea capătului aferent al nervului auricular determină o dilatare a vaselor urechii. Acest răspuns, precum şi alte răspunsuri reflexe similare, în care se produce o dilatare într-o arie localizată în apropierea regiunii stimulate, sînt denumite în mod obişnuit „reflexe Lovén" [7]. Acelaşi stimul care determină un reflex Lovén este urmat de asemenea şi de reflexe generale şi axonice. Reflexele generale pot fi considerate ca răspunsuri la durerea superficială, deoarece dau naştere la o vasoconstricţie generalizată care face parte din mecanismul de apărare şi, în consecinţă, la o creştere a presiunii sanguine. Astfel se pot recunoaşte două efecte ale stimulării du-

reroase — o dilatare locală, care poate avea drept scop repararea locală a leziunii, şi o constricţie generalizată care este o parte a răspunsului faţă de o necesitate urgentă şi care pregăteşte întregul organism pentru luptă sau retragere.

Mecanismele hormonale. Se pot distinge precis două mecanisme hormonale în reglarea circulaţiei în piele şi alte regiuni: 1) angiotonina, elaborată ca răspuns la secreţia de renină a rinichilor şi care serveşte la reglarea tonusului miogenic al tuturor arteriolelor din corp şi 2) hormonul simpatic — epinefrina — care, împreună cu simpatina, acţionează în acelaşi mod ca şi terminaţiile simpatice, producînd constricţii specifice şi de adaptare ca răspuns la situaţiile de urgenţă. Acetilcolina secretată de terminaţiile nervoase parasimpatice şi de altă natură are un efect redus asupra circulaţiei generale.

Rolul în reglarea temperaturii. S-a arătat în capitolul al 10-lea că vasoconstricţia şi vasodilataţia periferică fac parte din mecanismele utilizate de hipotalamus în reglarea pierderii de căldură şi conservarea acesteia. Vasodilataţia cutanată, ca răspuns la o creştere a temperaturii corporale, reprezintă un reflex puternic. Sîngele va circula prin pielea unui individ supraîncălzit chiar dacă circulaţia sa nu va corespunde cerinţelor activităţii corporale. Rezultă o scădere a presiunii sanguine, care în medii mai reci ar da naştere unei vasconstricţii cutanate. La individul supraîncălzit constricţia nu se realizează; de aceea, la aceştia, scăderea presiunii sanguine are deseori o intensitate asemănătoare cu cea din şoc [22]. Dacă temperatura mediului creşte pînă la un nivel moderat, vasodilataţia cutanată generalizată nu este însoţită de o scădere a presiunii sanguine. Patul vascular lărgit este umplut prin trecerea lichidelor tisulare în spaţiul vascular, ceea ce are drept rezultat creşterea volumului sanguin cu 10—20% [6, 12].

Funcţia de înmagazinare. Patul vascular al pielii — în special plexul venos subpapilar — este considerat ca făcînd funcţia unui depozit de sînge. La un cîine se poate perfuza un volum sanguin egal cu propriul său volum circulant, fără a se produce o creştere a presiunilor arteriale şi venoase care să depăşească limitele fiziologice [58]. Examinarea microscopică a pielii unui astfel de cîine arată că plexul venos subpapilar este mult congestionat. Concluzia ce se impune este desigur că o fracţiune din sîngele perfuzat a fost înmagazinat în plex. Sîngele din plexul venos poate fi readus în circulaţia activă prin reducerea presiunii venoase prin tahicardie şi, poate, printr-o contracţie activă a pereţilor venoşi.

Irigarea sanguină a muşchilor scheletali

Metoda pletismografică a fost aplicată cu un succes remarcabil la analiza factorilor care modifică fluxul sanguin prin muşchii antebraţului şi ai gambei. În aceste segmente de membre, muşchii formează o parte atît de substanţială a ţesutului cuprins de pletismografie — aproximativ 85% în cazul antebraţului — încît orice variaţie în comparaţie cu debitul de repaus poate fi atribuită unei schimbări a circulaţiei prin muşchi. Creşterea fluxului rezultînd din hiperemia cutanată din porţiunea investigată a extremităţii s-a dovedit a fi numai de 1,0—2,2 ml/100 cm^3 din membrul respectiv.

Rezultatele obținute prin astfel de studii efectuate asupra omului confirmă și extind rezultatele experiențelor anterioare, efectuate asupra animalelor [51], la care fluxul și modificările sale au fost urmărite pe vasele sanguine care duc spre sau pleacă de la mușchi sau grupa musculară. În repaus, fluxul sanguin prin mușchii antebrațului, care acționează asupra articulației încheieturii mîinii, este de ordinul a 2—7 ml/100 cm^3 de mușchi/min., valoare care se află la extremitatea inferioară a cifrelor obținute în studiile asupra animalelor, adică 4—44 ml/100 cm^3/min. Valoarea pare a fi mai reprezentativă pentru fluxul în mușchii unui membru normal. În exerciții ritmice grele, debitul poate crește în timpul fazelor de relaxare pînă la aproximativ 40 ml/min. pentru fiecare 100 cm^3 de țesut implicat.

Cînd un mușchi scheletal se contractă ca rezultat al stimulării directe a nervului său motor, ori în cursul unei acțiuni voluntare sau reflexe, circulația sîngelui prin acest mușchi este alterată de : 1) schimbările stării intrinsece a vaselor și 2) acțiunea mecanică a fibrelor care, în timp ce se contractă, comprimă vasele asociate. Fiecare din aceste efecte tinde să crească o dată cu creșterea forței de contracție ; aspectul fluxului sanguin reprezintă rezultanta interacțiunii lor și a presiunii din aortă. Efectul inițial asupra circulației sanguine din rețeaua vasculară a mușchilor pare să fie mecanic. Pe măsură ce mușchiul se contractă, fluxul în venele asociate crește brusc, deoarece sîngele conținut în timpul perioadei de repaus este presat în afară și împins spre partea dreaptă a inimii. Simultan, dacă forța de contracție este suficientă, fluxul din arterele intramusculare poate fi inversat. Această perioadă, în timpul căreia vasele intramusculare de pe fiecare parte a capilarelor sînt golite, iar fluxul eferent venos este mărit, este urmată de o perioadă în care fluxul eferent este micșorat — interval în care vasele intramusculare se umplu din nou. Dacă contracția mușchiului este de așa natură încît tensiunea dezvoltată rezultată este de, să spunem, 10% din maximumul depășirii posibile a nivelului de repaus, poate apărea o hiperemie. Perioada de flux diminuat este urmată de o alta în care volumul fluxului crește la un plafon unde se menține atît timp cît se păstrează tensiunea ; fluxul crescut se datorează dilatării active a vaselor intramusculare. O dată cu relaxarea tensiunii și a presiunii exterioare asupra vaselor se poate produce o creștere suplimentară a debitului, după care acesta scade încet spre nivelul de repaus. Gradul hiperemiei de postcontracție și durata sa reprezintă desigur funcții ale energiei eliberate de mușchi. Dovezile aduse de studiile asupra debitelor în mușchiul triceps sural la om arată că, în timpul unei tensiuni de 20% din cea maximă, acțiunea mecanică a mușchiului poate împiedica apariția hiperemiei care se produce în timpul contracțiilor mai slabe și reduce fluxul la valori neînsemnate ; cu alte cuvinte, în mușchii gambei la om fluxul pare a fi foarte liber și relativ neinfluențat de acțiunea mecanică a contracțiilor care au o valoare de 10% din aceea maximă, pe cînd atunci cînd forța de contracție depășește nivelul critic imediat superior acestei valori, fluxul sanguin este aproape sau complet oprit. Efecte similare au loc fără îndoială și în alți mușchi care se contractă, deși legătura dintre gradul de limitare a fluxului și fracțiunea tensiunii maxime dezvoltate poate să varieze. Desigur, efectul mecanic al mușchilor ce se contractă poate să fie considerabil, deoarece contracția puternică a mușchilor antebrațului poate produce dispariția pulsului radial,

iar contracţia muşchilor extremităţilor inferioare poate împinge sîngele dintr-un segment în care presiunea venoasă este ridicată la 90—100 mm Hg cu ajutorul unei manşete pneumatice aşezată proximal.

În muşchii care se contractă ritmic, modificările fluxului sanguin se produc după aceeaşi secvenţă la fiecare contracţie. Deoarece contracţia este urmată de relaxare, fluxul sanguin muscular creşte brusc şi fiecare contracţie care urmează împinge volumul crescut de sînge din patul dilatat, spre inimă. Variaţiile fluxului, aşa cum apar în muşchii gambei, în timpul contracţiei ritmice, sînt reprezentate schematic în fig. 445.

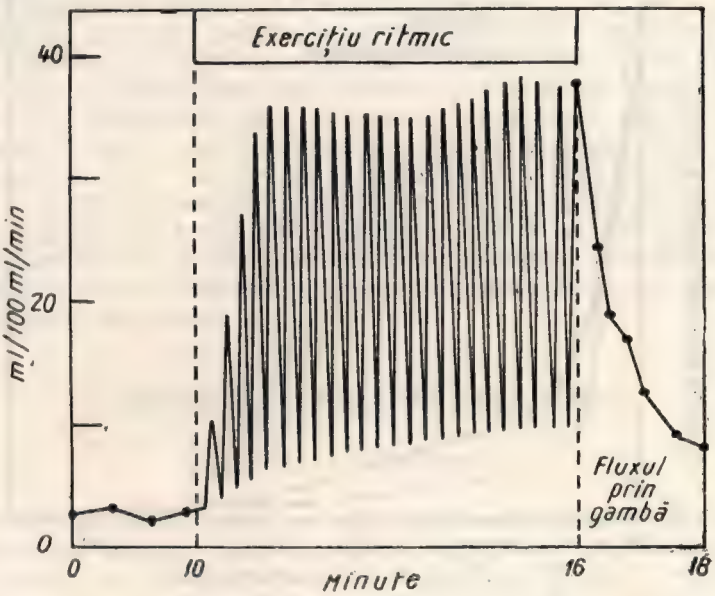


Fig. 445. — Reprezentarea schematică a schimbărilor fluxului sanguin prin muşchii gambei în timpul unei contracţii ritmice puternice. (După Barcroft şi Swan, *Sympathetic control of human blood vessels*, Londra, E. Arnold, 1953).

Se pare că la toate mamiferele muşchii scheletali au fibre vasoconstrictoare, dovadă faptul că în general secţionarea unui nerv motor determină creşterea fluxului prin muşchiul asociat, iar la om blocajul cu procaină al fibrelor simpatice care merg la muşchii antebraţului, evitînd pe cei ai pielii, duce la creşterea fluxului sanguin cu aproape 100% peste nivelul de repaus. Invers, stimularea intensă a nervului motor al unui muşchi curarizat este urmată de o vasoconstricţie, care poate fi înlăturată cu ajutorul ergotoxinei. La om şi la cîine, muşchii scheletali ai membrelor au fibre vasodilatatoare; acestea par a fi absente la alte animale, de exemplu la iepure şi maimuţă. Ne-am fi putut aştepta ca activitatea fibrelor vasomotorii faţă de muşchiul scheletal să fie legată de un flux sanguin crescut care are loc în timpul exerciţiului, dar realitatea nu este aceasta; Grant [35,36] şi mai recent H. Barcroft şi colab. [4], au arătat că hiperemia care urmează unui exerciţiu obişnuit este în esenţă aceeaşi la muşchiul normal şi la cel simpatec-

tomizat (fig. 446). În mod similar, relaxarea tonusului vasoconstrictor simpatic al unui mușchi prin încălzirea membrului înainte de exercițiu, deși servește la creșterea debitului circulator prin vasele mușchiului în timpul activității care va urma, nu schimbă „datoria de sînge" contractată. Această „datorie" este recuperată în perioada ulterioară exercițiului. Se deduce că, în linii mari, vasodilatația care are loc în timpul exercițiului este determinată de acțiunea metaboliților. Dacă această concluzie este corectă, s-ar

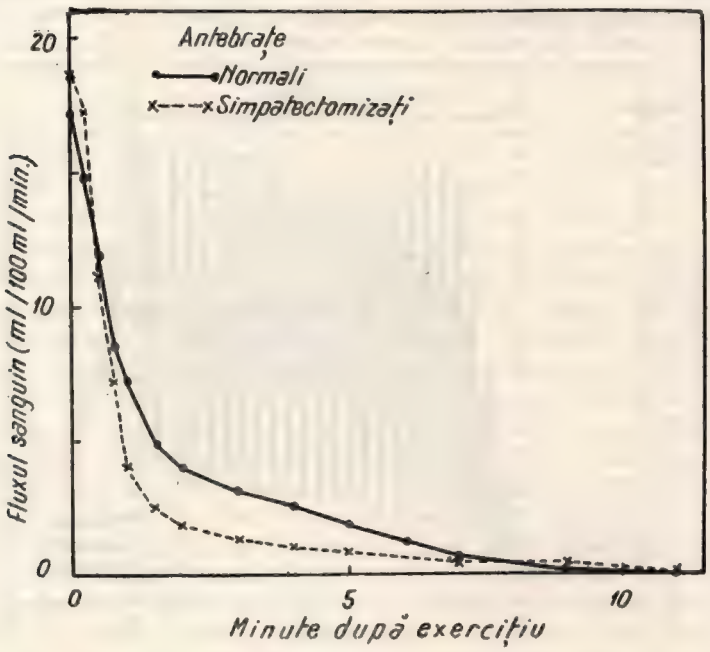


Fig. 446. — Grafic ilustrînd mărimea inițială și scăderea debitului sanguin în mușchii antebrațului normali și simpatectomizați, după efectuarea exercițiului. Similitudinea celor două curbe este dovada că arteriolele care se dilată în timpul exercițiului nu se află sub controlul sistemului nervos simpatic. (După Grant, *Clin. Sci.*, 1938, *3*: 157).

părea că există două rețele vasculare mai mult sau mai puțin independente în mușchiul scheletal: una care servește nevoilor metabolice ale mușchiului și este reglată de concentrația metaboliților locali și o a doua care se află sub controlul sistemului simpatic.

Din aceste două rețele numai ultima pare a fi influențată de epinefrină. Injectată intraarterial, epinefrina produce o vasodilatație trecătoare, care pare a se datora acțiunii locale directe, deoarece are loc în membrul simpatectomizat; injectată intravenos, epinefrina produce totuși aceeași vasodilatație trecătoare urmată de o dilatație susținută de dimensiuni mai reduse. Se consideră că această acțiune a epinefrinei injectată intravenos ar rezulta din acțiunea unui hormon eliberat în timpul trecerii epinefrinei din partea venoasă în partea arterială a circulației — și anume un hormon care își exercită efectul numai cînd inervația simpatică este intactă sau a fost

recent intactă. În orice caz, această perioadă susținută de flux mărit, ca și aceea care se datorează încălzirii, nu schimbă întinderea sau durata hiperemiei din perioada următoare exercițiului. Vasele afectate, nu par să fie cele influențate de metaboliții produși local. Norepinefrina, considerată a fi mediatorul impulsurilor nervoase simpatice excitatorii, atunci cînd este injectată într-o venă sau în artera asociată, în doze foarte mici (2,5 μg/min.), provoacă o constricție arteriolară și un flux sanguin diminuat în mușchi, fără vreo altă vasodilatație. Modificări similare ale fluxului sanguin muscular par a fi produse la pisică de epinefrină și norepinefrină.

Care este funcția mai largă a acestor canale vasculare care se află sub controlul sistemului nervos ? La această întrebare nu se poate da un răspuns definitiv, dar este posibil ca aceste canale să asigure un mecanism pentru redistribuirea sîngelui în rețeaua vasculară. Contracția unui mușchi al unui membru declanșează vasodilatația în mușchii în repaus ai aceluiași membru și ai membrului opus. Se pare că există chiar un nivel mai înalt de integrare a acestor vase în mușchiul scheletal alimentat cu fibre vasomotorii ; Green și Hoff [37] au arătat că volumul mușchilor reprezentați într-o porțiune a cortexului motor crește ca rezultat al vasodilatației produse de stimularea anterioară a regiunii corticale. În trecut, se considera că vasodilatația declanșată în mod reflex sau prin stimulare corticală asigură un flux sanguin mărit ce anticipă activitatea, dar dovezile actuale par a contrazice acest punct de vedere.

Circulația sanguină prin creier

John L. Patterson Jr. *

Creierul reprezintă unul din organele cu cel mai activ metabolism din corp. Acest metabolism depinde, pentru alimentarea sa ultimă cu energie, în mod special de combustia aerobă a glucozei. Deoarece rezerva de glucoză și oxigen este mică, chiar și o alterare scurtă a circulației cerebrale poate aduce după sine tulburări profunde ale funcțiilor neurologice și mintale. De exemplu, ca urmare a încetării complete a circulației prin creier, starea conștientă dispare în mai puțin de 10 secunde. Aceste condiții necesită o circulație cerebrală amplă și continuă.

Metode pentru măsurarea fluxului sanguin. Fluxul sanguin cerebral la om poate fi măsurat în prezent cu destulă siguranță prin metode utilizînd gaze inerte și bazate pe principiul lui Fick. Din acestea, metoda Kety și Schmidt [87], care utilizează oxid de azot, este cea mai importantă. Tehnica lor este posibilă datorită faptului că la om circulația intracraniană și cea extracraniană sînt aproape complet separate. Subiectul respiră o concentrație subanestezică, scăzută, de oxid de azot și concentrația gazului este determinată printr-o serie de probe de sînge din vena jugulară internă și de sînge arterial. Deoarece concentrația inițială a acestui gaz în sînge și creier este zero, cantitatea preluată pe unitate de greutate a creierului se poate afla din cantitatea de gaz dintr-o unitate de volum de sînge venos jugular, cînd acesta din urmă se află în echilibru cu concentrația din creier. Pentru stabilirea acestui echilibru este necesară o

* Cuprinde și materialul scris pentru cea de a 17-a ediție de dr. E.C. Hoff.

perioadă de inhalaţie de 10—14 minute. Fluxul sanguin cerebral mediu pe unitate de greutate a creierului se obţine atunci cînd valoarea de asimilare este împărţită cu diferenţa medie dintre concentraţiile găsite în arteră şi în vena jugulară internă.

Recent a fost elaborată de Kety şi colab. [85] o metodă pentru a examina circulaţia regională în creierul animalelor. Această metodă implică administrarea unui gaz radioactiv relativ inert. Concentraţia sa arterială este cercetată în mod continuu iar concentraţiile din regiunile specifice sînt determinate de radioautogramele secţiunilor cerebrale după îngheţare rapidă. Aceste date permit evaluarea fluxului sanguin într-o anumită regiune, fapt important deoarece există mari diferenţe regionale.

Fluxul sanguin total în opoziţie cu fluxul pe unitate de greutate a creierului poate fi determinat prin injectarea continuă sau discontinuă a unui indicator cum ar fi albastrul Evans (T-1824) într-una din arterele carotide interne. Apoi se determină concentraţia de colorant din sîngele venos jugular intern (metoda Gibbs). Problema tehnică a injectării indicatorului a limitat însă utilizarea acestei metode.

Informaţii folositoare pot fi obţinute cu ajutorul metodelor mai vechi de studiere a circulaţiei cerebrale. Circulaţia pială a fost controlată direct printr-o fereastră craniană. Se pot obţine informaţii calitative cu privire la flux, măsurînd cu ajutorul unui termocuplu gradul în care sîngele răceşte o sîrmă încălzită introdusă în substanţa cerebrală sau într-un vas sanguin. Au fost concepute o serie de fluxmetre ingenioase care au fost introduse în sistemele aferente şi eferente. Diferenţa de oxigen arteriovenoasă cerebrală poate fi utilizată pentru a măsura în mod continuu modificările fluxului sanguin în condiţiile unui consum de oxigen cerebral constant, deoarece, în aceste condiţii, fluxul sanguin şi reciproca valorii (A-V) O_2 variază proporţional [92].

La o persoană în clinostatism, fluxul sanguin normal ajunge la aproximativ 54 ml/100 g de ţesut cranian/minut sau aproximativ 750 ml/min. pentru întregul creier. Consumul de oxigen corespunzător la indivizii conştienţi şi vioi este de 3,3 ml/100 g ţesut cranian sau de aproximativ 45 ml/min. pentru întregul creier. Astfel, creierul, care reprezintă numai 2% din greutatea corporală primeşte în mod obişnuit, aproximativ 16% din debitul cardiac şi consumă aproximativ 20% din oxigenul utilizat de întregul corp în condiţii bazale. Necesităţile nutritive variază în diferitele regiuni cerebrale, şi în cadrul aceleiaşi regiuni în diferite stări de activitate. De exemplu, la pisicile conştiente substanţa cenuşie poate avea un flux sanguin de 6 ori mai mare decît substanţa albă. La aceste animale stimularea retinei cu fascicule luminoase măreşte fluxul în ariile creierului interesate în funcţia vizuală [85].

O trăsătură particulară a circulaţiei cerebrale este că aceasta are loc într-un conţinător relativ rigid şi anume craniul. Tubul dural spinal este întrucîtva mai puţin rigid şi, deoarece conţinutul său se continuă cu acela al craniului, volumul sistemului, luat ca un întreg, poate fi modificat într-o oarecare măsură. Deoarece creierul este aproape incompresibil, rezultă că volumul combinat al ţesutului cranian, lichidului cefalorahidian şi sîngelui intracranian trebuie să fie aproape constant şi că volumul vreunuia din aceşti componenţi poate creşte numai în detrimentul unuia din ceilalţi doi factori sau a ambilor. O formulare mai veche a acestei concepţii, cunoscută sub numele de ipoteza sau „teoria Monro-Kellie", afirmă că, în esenţă, can-

titatea de sînge din interiorul craniului trebuie să fie aproximativ constantă în orice moment, în stare normală sau de boală. Excepţii evidente ale acestei generalizări sînt reprezentate de craniul unui copil foarte mic, înainte de închiderea suturilor osoase, şi de acela al unui adult care are un defect cranian. Trebuie subliniat că teoria Monro-Kellie se referă la cantitatea de sînge şi nu la fluxul sanguin.

Arhitectura vasculară şi inervaţia[94, 99,100]. Creierul uman este în întregime alimentat cu sînge prin artera carotidă internă şi arterele vertebrale. La baza emisferelor, aceste artere sînt unite de cercul Willis şi cele şase ramuri mai mari ale sale, dînd astfel naştere la o mulţime de ramificaţii pentru distribuirea sîngelui. De la aceste trunchiuri se trimit ramificaţii în ţesuturile corticale şi subcorticale. În general, arterele carotide interne transmit sînge spre porţiunile mijlocii şi anterioare ale creierului, în ambele părţi, pe cînd artera bazilară, formată prin unirea celor două artere vertebrale, alimentează lobii occipitali şi structurile din fosa posterioară. În mod normal există un schimb redus de sînge între jumătatea stîngă şi cea dreaptă a cercului Willis, probabil datorită unei egalizări a presiunilor sanguine. Într-adevăr arterele comunicante ale cercului Willis formează o anastomoză neadecuată astfel că, după ligatura unilaterală a unei carotide, fluxul sanguin cerebral poate fi serios tulburat, în special la pacienţii mai vîrstnici.

Două grupuri de vene cerebrale, cel extern sau superficial şi cel intern sau profund, conectate prin anastomoze, se deschid în sinusurile venoase. Aceste spaţii mai mari se află între septurile formate de dura mater sau între dura mater şi os. Deschiderile venelor cerebrale mai mari din aceste sinusuri nu posedă *valve*, dar sînt menţinute deschise şi protejate împotriva ocluziei printr-o structură a durei mater care se află în jurul orificiilor. Sîngele poate părăsi creierul prin venele jugulare interne (cel mai important flux eferent), prin anastomoze cu plexurile venoase orbitale şi pterigoide, cu ajutorul unor vase emisare prin craniu şi prin canale care fac legătura cu plexul venos vertebral. Acest ultim canal acţionează normal la unii indivizi şi este capabil să preia drenajul venos în urma ocluziei venelor jugulare şi chiar a venei cave superioare. Are loc un considerabil amestec de sînge venos provenit de la cele două jumătăţi ale creierului. S-a apreciat că aproximativ o treime din sîngele venei jugulare interne al uneia din părţi derivă, în mod normal, din jumătatea opusă a creierului.

Structura histologică a vaselor sanguine ale creierului este, în esenţă, similară vaselor din altă parte a corpului, deşi există unele diferenţe minore. S-a afirmat de unii cercetători că arterele din substanţa craniană posedă un strat muşchiular mai subţire decît arterele cu dimensiuni asemănătoare din alte părţi ale corpului. Fibrele elastice sînt probabil mai numeroase în arterele cerebrale decît în vasele din alte părţi ale corpului, avînd un aranjament diferit. Venele au pereţi foarte subţiri, alcătuiţi în mare parte, din ţesut conjunctiv. Tributarele venelor se racordează la un unghi mult mai obtuz decît în cazul ramificaţiilor arteriale emise. Atît arterele cît şi venele sînt însoţite de fibre nervoase mielinice şi amielinice. Se consideră că fibrele amielinice transportă impulsurile vasomotorii; fibrele mielinice sînt considerate ca aferenţi senzoriali. Inervaţia simpatică a carotidei interne şi a arterelor vertebrale derivă de la ganglionii stelaţi şi ganglionii cervicali superiori. Fibrele parasimpatice ale plexului pericarotidian vin de la nervul

facial prin ganglionul geniculat şi de aici merg mai departe prin nervul pietros superficial mare. La om nu se cunoaşte sigur gradul activităţii funcţionale a acestor fibre vasoconstrictoare (simpatice) şi vasodilatatoare (parasimpatice). Vasele meningeale sînt prevăzute cu fibre din nervii cranieni V, VII, IX, X şi XII (fig. 447).

Arterele terminale ale creierului. Bazîndu-se pe teoria că infarctele au loc numai atunci cînd nu există anastomoze între artere, Cohnheim, în 1872, a presupus că vasele cerebrale sînt artere terminale. Ca urmare a observa-

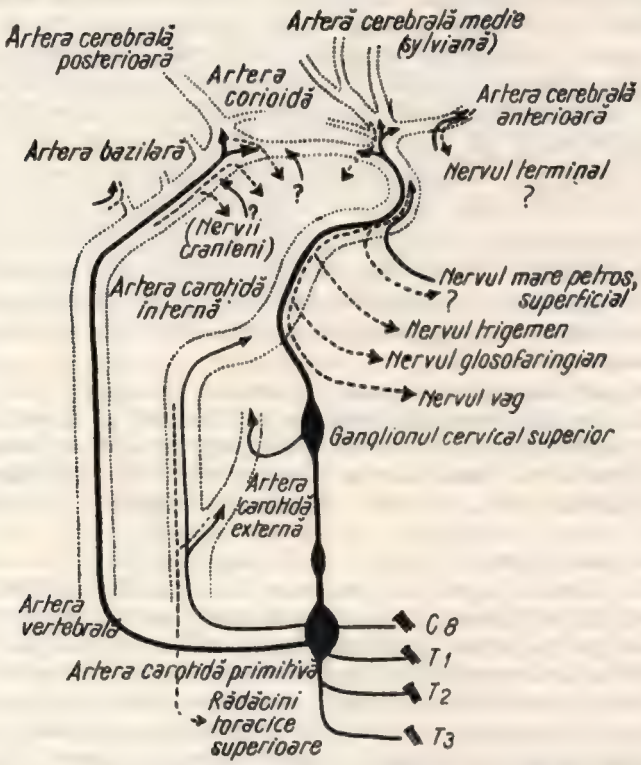


Fig. 447. — Inervaţia vaselor sanguine cerebrale — căi anatomice posibile. Nervii eferenţi sînt trasaţi cu linii pline, iar nervii aferenţi cu linii punctate. (După Mc Naughton, *Res. Publ. Ass. nerv. ment. Dis.*, 1938, *18:* 190).

ţiilor lui Pfeiffer, şi mai recent ale lui Scharrer [95], s-a ajuns la concluzia că majoritatea arterelor cerebrale la pisică, şobolan, iepure şi maimuţă sînt artere terminale, dar că nu există astfel de artere terminale în creierul uman. Au fost observate anastomoze precapilare în creierul de şobolan, pisică, iepure, maimuţă şi om. Totuşi, astfel de anastomoze precapilare sînt insuficiente pentru a menţine o circulaţie adecuată dacă artera unei regiuni este obstruată. Este probabil că vasele minuscule, de ordinul precapilarelor, se anastomozează cu precapilarele, dar arterele cerebrale se anastomozează între ele numai rareori. În toate regiunile, substanţa cenuşie are o reţea vasculară de alimentare mult mai bogată şi mai densă decît sub-

stanţa albă, fapt care concordă cu metabolismul intens al substanţei cenuşii. În cadrul substanţei cenuşii, vascularizaţia variază în diferitele straturi celulare ale cortexului şi în diferiţii ganglioni subcorticali. Această vascularizaţie relativă a diferitelor părţi ale creierului şi particularităţile structurii şi aranjamentului capilar [102] pot reprezenta factori care influenţează localizarea bolii în diferitele părţi ale sistemului nervos.

Reglarea circulaţiei cerebrale. Principiul general că fluxul sanguin regional este reglat pentru a servi nevoilor metabolice ale ţesuturilor este valabil pentru creier. Metabolismul general al creierului, aşa cum ne-o arată consumul său de oxigen, este extrem de uniform, deşi nevoile metabolice ale diferitelor regiuni diferă cu siguranţă. Contrar aşteptărilor, studii recente au arătat că consumul cerebral de oxigen este acelaşi în timpul unor extreme ale stării conştiente, cum sînt activitatea intelectuală intensă şi

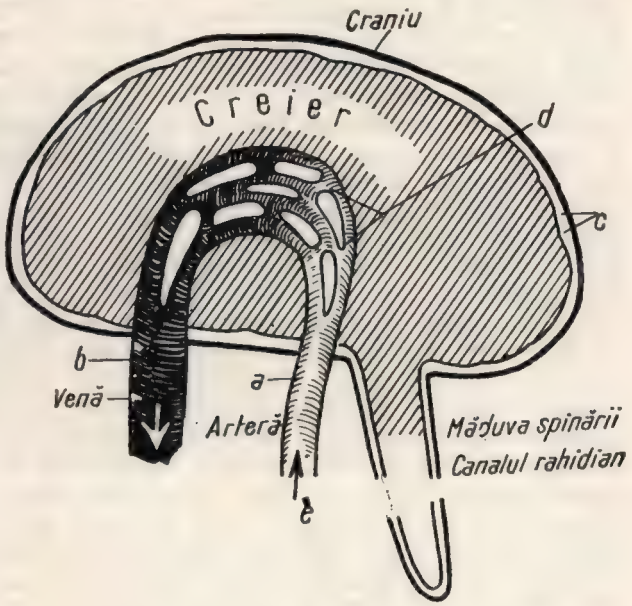


Fig. 448. — Reprezentare schematică a factorilor determinanţi majori ai fluxului sanguin cerebral. a — presiunea arterială la nivelul creierului; *b* — presiunea venoasă la nivelul creierului; *c* — presiunea intracraniană; *d* — starea patului vascular; *e* — vîscozitatea sîngelui.

somnul [91, 102]. Această situaţie necesită un sistem de reglare care să asigure un nivel aproape constant al debitului sanguin cerebral, mai curînd decît un sistem adaptabil unor nevoi metabolice şi deci unor nevoi circulatorii cu mari fluctuaţii. Simptomele unei grave ischemii cerebrale apar atunci cînd fluxul sanguin este redus la circa 60% din valoarea sa în starea de repaus în clinostatism [79], fapt care scoate în evidenţă că limitele permise de variaţie a debitului sanguin cerebral sînt relativ reduse.

Valoarea debitului sanguin cerebral este determinată de: 1) presiunea efectivă de perfuzie, care reprezintă diferenţa dintre presiunea arterială şi cea venoasă la nivelul creierului şi 2) rezistenţa vasculară cerebrală, care reprezintă un obstacol impus fluxului sanguin prin vasele cerebrale. Presiunea de perfuzie este în mare măsură determinată de presiunea sanguină arterială medie, dar schimbările fluxului sanguin cerebral nu urmează în mod pasiv schimbările acestei presiuni, aşa cum s-a crezut în trecut. Cînd

numeroasele mecanisme care controlează tonusul vascular periferic, ritmul şi forţa de contracţie a inimii încetează de a mai menţine o presiune sanguină arterială normală, mecanismele intrinseci sînt solicitate pentru a schimba rezistenţa vasculară cerebrală. Această rezistenţă reprezintă rezultanta tuturor factorilor care împiedică fluxul sanguin prin vasele cerebrale şi include: 1) acei factori care influenţează calibrul lumenului vaselor sanguine — tonusul muscular şi starea de elasticitate a peretelui vascular, presiunea externă asupra vaselor (adică presiunea intracraniană) şi schimbările structurale consecutive unei boli; 2) vîscozitatea sîngelui. Aceşti factori majori care determină fluxul sanguin cerebral sînt reprezentaţi schematic în fig. 448.

Presiunea efectivă de perfuzie. Componenta majoră a presiunii nete sau efective de perfuzie cerebrală este presiunea arterială la nivelul creierului. Presiunea din venele jugulare interne la un subiect sănătos în poziţie clinostatică este mai mică de 10 mm Hg şi, din moment ce presiunea arterială medie este de 90—95 mm Hg, împiedică foarte puţin fluxul sanguin cerebral eferent. Schimbarea presiunii venoase o dată cu schimbarea poziţiei corpului, care se va discuta mai tîrziu, are o oarecare importanţă în menţinerea fluxului sanguin cerebral, atunci cînd subiectul se află în ortostatism. Multiplele mecanisme nervoase, humorale şi mecanice care asigură o presiune normală a sîngelui arterial din circulaţia generală sînt discutate amănunţit în capitolele al 31-lea şi al 32-lea. Faptul că variaţiile moderate ale presiunii arteriale au loc la individul sănătos în timpul stressurilor impuse de activitatea zilnică normală — şi faptul că variaţii mai mari au loc în stare de boală — fac necesare mecanisme active pentru efectuarea reglărilor în interiorul patului vascular cerebral. Exemple ale unor astfel de variaţii de presiune, sînt scăderea presiunii arteriale la nivelul creierului atunci cînd subiectul se află în ortostatism, creşterea presiunii legată de anxietate şi scăderea presiunii care are loc atunci cînd o porţiune a miocardului este brusc lipsită de irigaţia sa sanguină.

Rezistenţa vasculară cerebrală. Schimbările active în calibrul vaselor cerebrale reduc fluctuaţiile fluxului sanguin secundare modificărilor presiunii arteriale, încît variaţiile de flux sînt mai reduse decît variaţiile de presiune. Efectele unor tensiuni anormale de oxigen şi bioxid de carbon asupra funcţiilor creierului sînt de asemenea înlăturate în oarecare măsură prin reglarea activă a rezistenţei vasculare cerebrale. Metoda cea mai obişnuită de a obţine o cifră valorică pentru rezistenţa vasculară cerebrală este de a împărţi presiunea arterială medie (sau mai precis presiunea efectivă de perfuzie) la nivelul creierului prin debitul sanguin cerebral.

Presiunea intracraniană este unul din factorii care reglează circulaţia cerebrală, deşi rolul său este secundar. Acest termen este aplicat presiunii din spaţiul dintre craniu şi creier şi, în consecinţă, presiunii asupra lichidului subarahnoidian şi, probabil, de asemenea aceleia din ventriculii cerebrali, deoarece cele două spaţii se află în comunicaţie. Presiunea intracraniană este aproximativ identică, sau poate foarte puţin mai mare decît presiunea din sinusurile venoase. Presiunea intracraniană este influenţată atît de presiunea arterială, cît şi de presiunea venoasă intracraniană, dar în special de presiunea venoasă, cu care tinde să fie paralelă. Schimbările presiunii intracraniene o dată cu modificarea poziţiei corpului echilibrează oarecum schimbările presiunii venoase intracraniene (probabil

şi pe cele capilare) şi în acest fel exercită un efect stabilizator asupra patului vascular al creierului.

Atît timp cît presiunea intracraniană se menţine mult sub aceea a arterelor care alimentează creierul, circulaţia în această regiune nu este în mod critic afectată şi se produce o modificare foarte redusă în presiunea sanguină generală, ritmul pulsului sau respiraţiei. La om presiunea intracraniană trebuie să fie de 450 mm H_2O (33 mm Hg) sau mai mare, înainte ca fluxul sanguin cerebral mediu să se reducă simţitor [89]. Pacienţii care au fost supuşi acestui studiu au indicat o corelaţie excelentă între nivelul presiunii intracraniene, pe de o parte, şi rezistenţa vasculară cerebrală şi presiunea arterială medie, pe de altă parte. O astfel de corelaţie cu presiunea arterială a fost observată în experienţe acute asupra animalelor în studiile clasice ale lui Cushing. În condiţiile unei presiuni intracraniene ridicate, reducerea fluxului sanguin prin bulb stimulează centrul cardioinhibitor provocînd bradicardie; în acelaşi timp stimulează şi centrul vasomotor producînd o vasoconstricţie generală în restul corpului. Efectele acestei vasoconstricţii se exteriorizează prin creşterea presiunii arteriale şi creşterea circulaţiei craniene. Este evident că, dacă presiunea intracraniană ar fi ridicată la nivelul presiunii arteriale sistolice şi menţinută la această valoare, fluxul sanguin cerebral ar înceta.

Reglarea chimică. Mecanismul cel mai important pentru reglarea intrinsecă a circulaţiei cerebrale constă în răspunsurile vaselor sanguine faţă de schimbările tensiunii gazelor din sînge. Efectele modificării tensiunii oxigenului şi bioxidului de carbon din sîngele arterial au fost studiate intens în ultimii ani. În condiţiile de stabilitate a consumului de oxigen şi a producerii de bioxid de carbon, orice schimbare a fluxului sanguin va duce la schimbări ale tensiunilor oxigenului şi bioxidului de carbon din capilare, venule şi vene. Reglarea cea mai importantă pe care trebuie s-o facă vasele cerebrale este răspunsul dilatator faţă de o scădere a presiunii arteriale şi de scăderea rezultantă a fluxului sanguin. Cu un flux sanguin diminuat şi un metabolism constant, fiecărei unităţi de sînge i se va extrage o cantitate mai mare de oxigen şi adăuga o cantitate şi mai mare de bioxid de carbon. În consecinţă, tensiunea oxigenului va scădea în sîngele intracerebral şi în ţesutul cerebral, iar tensiunea bioxidului de carbon va creşte. Ambele aceste modificări ale tensiunii gazelor reprezintă stimuli pentru vasodilataţie. Din contra, creşterea presiunii arteriale, cu creşterea concomitentă a fluxului sanguin va produce creşterea tensiunii oxigenului şi scăderea tensiunii bioxidului de carbon, ambele aceste modificări constituind stimuli vasoconstrictori. Efectul tensiunii mărite a oxigenului este, totuşi, probabil atît de mic încît nu are importanţă. Relaţia dintre controlul vascular cerebral şi schimbările sanguine legate de aceste modificări ale tensiunii gazoase, nu este încă lămurită în prezent.

Rezultatele unui număr de cercetători [88, 98, 103], privind efectele modificării tensiunii arteriale a bioxidului de carbon sînt prezentate în fig. 449. Partea dreaptă a curbei arată creşterea fluxului sanguin cerebral, care are loc ca răspuns la creşterea tensiunii bioxidului de carbon arterial deasupra mediei normale de 40—41 mm Hg. Debitul cerebral se modifică puţin sau de loc dacă tensiunea bioxidului de carbon nu creşte cu mai mult de 4 mm Hg, dar după aceasta se produce o creştere rapidă şi progresivă a fluxului sanguin, paralel cu creşterea tensiunii bioxidului de carbon. O

creştere de 16 mm Hg a tensiunii bioxidului de carbon va dubla în medie fluxul sanguin cerebral, iar o creştere de 58 mm Hg va tripla fluxul. După această etapă, dispneea intensă pe care o prezintă subiectul îngreunează studiul. Majoritatea creşterii fluxului sanguin poate fi atribuită vasodilataţiei cerebrale active, cu o creştere a presiunii sanguine arteriale care aduce şi ea o oarecare contribuţie. De exemplu, o creştere de 14 mm Hg a tensiunii bioxidului de carbon a fost asociată cu o creştere de 14 mm Hg a presiunii sanguine arteriale medii. Partea stîngă a curbei din fig. 449, arată un răspuns cu totul diferit al circulaţiei cerebrale faţă de scăderea tensiunii bioxidului de carbon arterial. Deşi pragul răspunsului mediu nu poate fi identificat cu absolută precizie, este totuşi probabil că o foarte mică

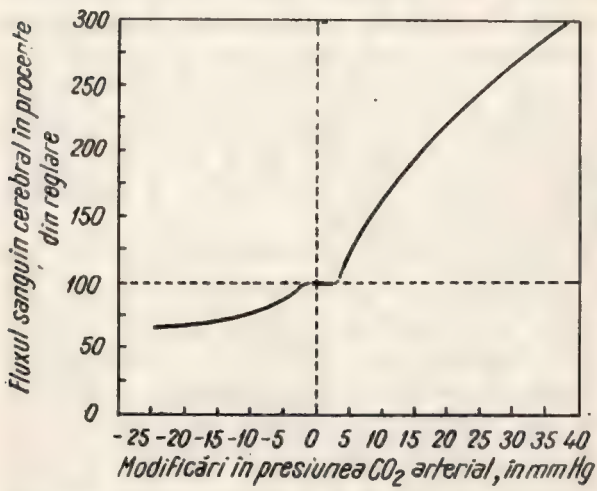


Fig. 449. — Răspunsul fluxului sanguin cerebral faţă de creşterea şi scăderea tensiunii de CO_2 arterial. (Curbă construită prin combinarea datelor lui Kety şi colab. cu acelea ale lui Patterson şi colab.).

reducere (aproximativ 2 mm Hg) a tensiunii bioxidului de carbon arterial va da naştere unei vasoconstricţii. Reducerea fluxului sanguin pe unitate de schimbare a tensiunii bioxidului de carbon este mult mai mică decît creşterea fluxului atunci cînd tensiunea se ridică. Cea mai mare parte a schimbării fluxului trebuie atribuită vasoconstricţiei, deoarece scăderea apreciabilă a presiunii sanguine are loc numai atunci cînd tensiunea bioxidului de carbon este foarte redusă. O descreştere a tensiunii bioxidului de carbon de 25 mm Hg este asociată cu o scădere a fluxului sanguin de aproximativ 35%, şi extrapolarea curbei sugerează că maximum de reducere ce se poate obţine din partea debitului nu va depăşi 40%. Această situaţie este favorabilă deoarece dacă vasoconstricţia ar fi mai intensă ar rezulta o gravă hipoxie cerebrală.

pH sanguin scade pe măsură ce creşte tensiunea bioxidului de carbon şi se măreşte pe măsură ce tensiunea descreşte, atunci cînd modificările bioxidului de carbon sînt primitive. S-a considerat că alterările pH sanguin produc efecte similare cu cele produse de modificările tensiunii bioxidului de carbon, dar observaţii recente asupra alcalozei şi acidozei produse la om au pus la îndoială acest punct de vedere [98]. Este probabil că creşterea pH produce o vasodilataţie cerebrală moderată, dar efectul reducerii pH nu este clar. Datele actuale înclină spre concluzia că schimbările pH sanguin joacă un rol minor în controlul circulaţiei cerebrale.

Tensiunea oxigenului din vasele sanguine ale creierului reprezintă cel de al doilea factor important în reglarea chimică a circulației cerebrale. Domeniul integral al răspunsului a fost cercetat mai puțin amănunțit decît răspunsul față de bioxidul de carbon. Reducerea tensiunii oxigenului arterial, care rezultă din inhalarea unui amestec de 10% oxigen, produce o vasodilatație relativ accentuată, cu o creștere a fluxului sanguin care se ridică pînă la 35% [88]. Este probabil că tensiunea redusă a oxigenului arterial ar fi produs o creștere mai mare a fluxului sanguin dacă creșterea asociată a vasodilatației pulmonare nu ar fi cauzat o scădere simultană de 4 mm Hg a tensiunii bioxidului de carbon arterial. Cînd se inhalează oxigen 85—100%, fluxul sanguin cerebral se reduce cu 13%, dar inhalarea de oxigen 50% provoacă o vasoconstricție minimă [88]. Efectul vasoconstrictor al unei tensiuni ridicate a oxigenului arterial pune problema contraindicațiilor utilizării oxigenului. Este probabil că chiar oxigenul 100% produce o scădere a circulației cerebrale suficientă pentru a constitui o puternică contraindicație, exceptînd bolnavii cu afecțiuni vasculare cerebrale foarte avansate. Efectul oxigenului 100% în reducerea ventilației pulmonare în stări de hipoxie arterială reprezintă un aspect cu totul diferit.

Este justificat să punem întrebarea, în ce măsură există o legătură între aceste date cu privire la efectele modificărilor tensiunilor gazoase din sîngele arterial și controlul normal al circulației cerebrale. Este probabil că aceste modificări ale tensiunii gazoase din sînge, și poate cele asociate, ale tensiunii gazoase din țesut, acționează direct asupra mușchiului neted al peretelui vascular, deși ar putea fi implicate și căile nervoase perivasculare locale. Așa cum s-a arătat anterior, modificările tensiunii gazoase din sîngele capilarelor, venulelor și venelor sînt consecutive modificărilor fluxului sanguin. Nu se știe dacă aceste modificări secundare ale tensiunii bioxidului de carbon și oxigenului produc cantitativ aceleași răspunsuri ca și cele produse de modificările primare ale tensiunilor gazoase arteriale, dar efectele sînt de același sens și este probabil că răspunsurile sînt de mărimi similare. Aparent, schimbările tensiunii gazoase din sîngele capilarelor și venelor provoacă reacții vasomotorii ale arteriolelor „în contracurent" dar mecanismul acestui efect retrograd nu este cunoscut. Se poate calcula că este necesară o scădere de 25—30% din fluxul sanguin arterial pentru a mări tensiunea bioxidului de carbon din capătul venos al capilarelor și din vene aproximativ pînă la pragul vasodilatator, dar acest calcul nu ia în considerare efectul simultan al scăderii tensiunii oxigenului care anticipează, aproape sigur, răspunsul vasodilatator. Nu se știe dacă efectele alterărilor tensiunilor bioxidului de carbon și oxigenului sînt adiționate sau sinergice.

Atunci cînd modificările tensiunii gazoase arteriale sînt primare, ca de exemplu în hiperventilația cu o reducere concomitentă a tensiunii bioxidului de carbon arterial, pot apărea efecte competitive. Vasoconstricția care rezultă din scăderea tensiunii bioxidului de carbon duce, la rîndul ei, la o scădere a fluxului sanguin. Deoarece hiperventilația adaugă foarte puțin oxigen sîngelui arterial normal, efectul reducerii fluxului sanguin cerebral va consta dintr-o scădere a tensiunii oxigenului venos și capilar. Aceste modificări ale tensiunii oxigenului reprezintă stimuli vasodilatatori, care se opun efectului constrictor al scăderii tensiunii bioxidului de carbon arterial. Mai mult, se poate vedea că scăderea tensiunii bioxidului de carbon venos și capilar va fi mai mică decît scăderea tensiunii bioxidului de

carbon arterial, deoarece la fiecare unitate de sînge care circulă se va adăuga mai mult bioxid de carbon din creier. Un efect al acestui mecanism este prevenirea reducerii extreme a tensiunii bioxidului de carbon în țesut. Creșterea pH arterial asociată cu hiperventilația poate de asemenea ajuta la limitarea mărimii vasoconstricției produse de scăderea tensiunii bioxidului de carbon arterial. Prin contrast, forțele care se opun vasodilatației, atunci cînd tensiunea bioxidului de carbon arterial este crescută, sînt destul de slabe.

Un număr de stări patologice sînt asociate cu schimbări ale tensiunii gazelor din sîngele arterial și acestea, la rîndul lor, influențează circulația cerebrală. La bolnavii ale căror stări anormale sînt de lungă durată, schimbările circulației cerebrale pot fi cantitativ mai mici decît schimbările care apar la indivizii sănătoși ca răspuns la modificări de scurtă durată în tensiunea gazelor. Vasele sanguine care au suferit schimbări structurale, de exemplu de ateroscleroză, vor răspunde mai puțin decît vasele normale la anomaliile cronice sau acute ale gazelor din sînge.

Reacțiile vasculare față de presiune. Există o serie de date [80, 81, 85] care arată că arterele și arteriolele „simt" într-adevăr presiunea de distensie din lumen și reacționează printr-o constricție ca răspuns la creșterea presiunii și printr-o dilatare ca răspuns la o reducere de presiune. Acest răspuns al mușchiului neted vascular pare să nu fie determinat de căile nervoase. Un astfel de mecanism activ ar proteja creierul în timpul unor fluctuații extreme ale presiunii arteriale generale. El trebuie deosebit de modificările pasive ale calibrelor capilarelor și venelor, care au loc o dată cu schimbările presiunii transmurale.

Reglarea neurogenă. Inervația vaselor sanguine ale creierului a fost descrisă anterior. Participarea acestei inervații în controlul circulației cerebrale nu a fost pe deplin clarificată, în ciuda numeroaselor cercetări în acest domeniu. De nevoie, studiile au fost efectuate în special asupra animalelor, deoarece în majoritatea cazurilor este adesea necesară atît stimularea directă cît și secționarea nervilor.

La om, așa cum arată Forbes [82], nu s-a putut pune în evidență nervi vasomotori în creier, deși în jurul vaselor intracraniene se pot demonstra histologic atît nervi mielinici, cît și nervi amielinici. Reducerea influxului simpatic, prin anestezia ganglionului stelat, nu modifică debitul sanguin cerebral la om [96].

Funcția fibrelor simpatice a fost demonstrată de Forbes pe animale [83]. Stimularea electrică a simpaticului cervical provoacă o constricție ușoară, dar netă a arterelor piale. Stimularea ganglionului stelat nu are efect.

Datele cu privire la reglarea neurogenă, provenite din numeroase surse, pot fi rezumate după cum urmează. Există probabil, un grad de reglare neurogenă al patului vascular cerebral, dar această reglare este slabă. Ea poate participa la reglări fine, dar nu produce modificări importante ale rezistenței vasculare. Nervii perivasculari pot juca un rol în controlul vascular din creier, dar caracteristica acestui rol nu este precizată în prezent.

Circulația cerebrală în anumite stări fiziologice. *Îmbătrînirea.* Datele cu privire la efectul procesului de îmbătrînire sînt contradictorii poate din cauză că este greu să se includă numai indivizi „normali" în grupele de vîrstă mai înaintată. S-a constatat o ușoară scădere a fluxului sanguin și a captării de oxigen pe unitate de greutate a creierului la per-

soane vîrstnice care nu prezentau semne de afecţiuni vasculare [86]. Într-un studiu mai recent, în care grupa de vîrstă de 72 de ani a fost selecţionată cu atenţie, pentru a exclude persoanele care dădeau dovadă chiar şi de afecţiuni vasculare minime [79], nu s-a găsit nici o modificare importantă a vreuneia din variabile. Este semnificativ că, în cadrul aceluiaşi studiu, un grup de indivizi mai vîrstnici, cu arterioscleroză asimptomatică, au prezentat o uşoară reducere a fluxului sanguin cerebral şi a consumului de oxigen. Reiese deci că vîrsta cronologică în sine nu este răspunzătoare de vreo reducere a fluxului sanguin şi metabolismului.

Poziţia ortostatică. Atunci cînd o persoană stă în poziţie verticală, fluxul sanguin cerebral descreşte cu 21%, dar consumul cerebral de oxigen nu se schimbă [96]. Scăderea fluxului sanguin rezultă dintr-o scădere a presiunii arteriale medii la nivelul creierului, în medie cu 29 mm Hg într-un studiu [97] şi cu 19 mm Hg în altul [92]. Un factor important în reglarea posturală este scăderea medie de 7 mm Hg a presiunii venoase jugulare, care înlătură aproximativ o treime din declinul presiunii arteriale [93]. În acelaşi timp, presiunea lichidului cefalorahidian la nivelul creierului scade în aceeaşi măsură ca şi presiunea venoasă, ajutînd astfel la menţinerea calibrului normal al venelor cerebrale şi probabil şi al capilarelor. Modificările tensiunii gazoase în capilarele şi venele cerebrale, ca urmare a scăderii fluxului sanguin, aşa cum s-a descris anterior, pot contribui la reglarea circulatorie. La unii indivizi, o creştere a ventilaţiei pulmonare în poziţie ortostatică este suficientă pentru a reduce tensiunea de bioxid de carbon arterial cu mai mulţi mm Hg şi astfel să echilibreze reglarea intrinsecă.

BIBLIOGRAFIE

1 ADAMS W. R. şi VEITH I. — *eds. Pulmonary circulation. An intern. symposium*, 1958, New York, Grune & Stratton, 1959, XV, 316 p.
2. ASSALI N. S. — *Amer. J. Obstet. Gynec.*, 1953, *66* : 3.
3. BALDES E. I., HERRICK J. F. şi ESSEX H. E. — *Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.)*, 1933, *30* : 1109.
4. BARCROFT H. şi SWAN H. J. C. — *Sympathetic control of human blood vessels*, London, E. Arnold, 1953.
5. BARCROFT J. — *The respiratory function of the blood*, Cambridge University Press, 1914.
6. BARCROFT J., MEAKINS J. C., DAVIES H. W., SCOTT J. M. D. şi FETTER W. J. — *Philos. Trans.*, 1923, *B211* : 351.
7. BARCROFT J. şi STEPHENS J. G. — *J. Physiol.*, 1927, *64* : 1.
8. BAYLISS W. M. — *The vaso-motor system*, New York, Longmans, Green & Co., 1923.
9. BAYLISS W. M. şi STARLING E. H. — *J. Physiol.*, 1894, *16* : 159.
10. BAYLISS W. M. şi STARLING E. H. — *J. Physiol.*, 1895, *17* : 120.
11. BAZETT H. C. — *Physiol. Rev.*, 1927, *7* : 531.
12. BAZETT H. C., SUNDERMAN F. W., DOUPE J. şi SCOTT J. C. — *Amer. J. Physiol.*, 1940, *129* : 69.
13. BLALOCK A. şi MASON M. F. — *Amer. J. Physiol.*, 1936, *117* : 328.
14. BRADFORD J. R. — *J. Physiol.*, 1889, *10* : 358.
15. BRADLEY S. E., INGELSINGER F. V., BRADLEY G. P. şi CURRY J. J. — *J. clin. Invest.*, 1945, *24* : 890.
16. BURTON-OPITZ R. — *Quart. J. exp. Physiol.*, 1910, *3* : 297.
17. CANNON W. B., NEWTON H. F., BRIGHT E. M., MENKIN V. şi MOORE R. M. — *Amer. J. Physiol.*, 1929, *89* : 84.
18. DALY I. DE B. — *Physiol. Rev.*, 1933, *13* : 149.
19. DANIEL P. M., PEABODY C. N. şi PRICHARD M. M. L. — *Quart. J. Physiol.*, 1952, *37* : 11.
20. DANIEL P. M. şi PRICHARD M. M. L. — *J. Physiol.*, 1951, *114* : 521.

21. DANIEL P. M. şi PRICHARD M. M. L. — *J. Physiol.*, 1951, *114* : 538.
22. DILL D. B. — *Life heat and altitude*, Cambridge, Harvard University Press, 1938.
23. DILL L. V. şi ERICKSON C. C. — *Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.)*, 1938, *39* : 362.
24. DOW P. — *Amer. J. Physiol.*, 1939, *127* : 793.
25. DRINKER C. K., CHURCHILL E. D. şi FERRY R. M. — *Amer. J. Physiol.*, 1926, *77* : 590.
26. DUMKE P. R. şi SCHMIDT C. F. — *Amer. J. Physiol.*, 1943, *138* : 421.
27. DUNN J. S. — *J. Physiol.*, 1919, *53* : III—IV.
28. FRANKLIN K. J. — *A monograph on veins*, Springfield, Ill., Charles C. Thomas, 1937.
29. FRANKLIN K. J., McGEE L. E. şi ULLMANN E. A. — *J. Physiol.*, 1951, *112* : 45.
30. FREEMAN N. E. şi ZELLER J. W. — *Amer. J. Physiol.*, 1937, *120* : 475.
31. FUHNER H. şi STARLING E. H. — *J. Physiol.*, 1913, *47* : 286.
32. GIANTURCO C. şi STEGGERDA F. R. — *Amer. J. Roentgenol.*, 1937, *37* : 175.
33. GOLDSCHMIDT S. şi McGLONE B. — *Amer. J. Physiol.*, 1934, *109* : 42.
34. GRAB W., JANSEN S. şi REIN H. — *Z. Biol.*, 1929, *89* : 324.
35. GRANT R. T. — *Clin. Sci.*, 1938, *3* : 157.
36. GRANT R. T. şi PEARSON R. S. B. — *Clin. Sci.*, 1938, *3* : 119.
37. GREEN H. D. şi HOFF E. C. — *Amer. J. Physiol.*, 1937, *118* : 641.
38. GRIFFITH F. R. Jr. şi EMERY F. E. — *Amer. J. Physiol.*, 1930, *95* : 20.
39. HAMILTON W. F. — *Amer. J. Physiol.*, 1932, *102* : 551.
40. HAMILTON W. F. — p. 324 în *Publ. no. 13, Amer. Ass. Adv. Sci.*, 1940.
41. HAMILTON W. F., MOORE J. W., KINSMAN J. M. şi SPURLING R. G. — *Amer. J. Physiol.*, 1932, *99* : 534.
42. HAMILTON W. F., WOODBURY R. A. şi HARPER H. T. Jr. — *Amer. med. Ass.*, 1936, *107* : 853.
43. HAMILTON W. F., WOODBURY R. A. şi HARPER H. T. Jr. — *Amer. J. Physiol.*, 1944, *141* : 42.
44. HAMILTON W. F., WOODBURY R. A. şi VOGT E. — *Amer. J. Physiol.*, 1939, *125* : 130.
45. HOFF E. C., KELL J. F. Jr., HASTINGS N., SHOLES D. M. şi GRAY E. H. — *J. Neurophysiol.*, 1951, *14* : 317.
46. HUTCHINSON J. — *Encyclopedia of anatomy and physiology*, London, 1849—1852.
47. JOHNSON V., HAMILTON W. F., KATZ L. N. şi WEINSTEIN W. — *Amer. J. Physiol.*, 1937, *120* : 624.
48. KETY S. S. şi SCHMIDT C. F. — *J. clin. Invest.*, 1948, *27* : 476.
49. KOLIN A. — *Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.)*, 1936, *35* : 53.
50. KOLIN A. — *Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.)*, 1941, *46* : 233.
51. KRAMER K. şi QUENSEL W. — *Pflug. Arch. ges. Physiol.*, 1938, *239* : 620.
52. KROGH A. — *Skand. Arch. Physiol.*, 1912, *27* : 227.
53. LARSELL O. — *J. comp. Neurol.*, 1921, *33* : 105.
54. LEWIS T. — *The blood vessels of the human skin and their responses.* London, Shaw and Sons, 1927.
55. LUCIANI L. — *Human physiology III. Muscular and nervous systems*, London, Macmillan Co., 1915.
56. McMICAHEL J. — *J. Physiol.*, 1932, *75* : 241.
57. MARTIN E. G., WOOLEY E. C. şi MILLER M. — *Amer. J. Physiol.*, 1932, *100* : 407.
58. MEEK W. J. şi EYSTER J. A. E. — *Amer. J. Physiol.*, 1922, *61* : 186.
59. MEYERS J. D. — *J. clin. Invest.*, 1947, *62* : 1130.
60. MILES B. E. şi DE WARDENER H. E. — *J. Physiol.*, 1952, *118* : 140.
61. PAGE E. W. — *Amer. J. Obstet. Gynec.*, 1939, *37* : 291.
62. PARKER G. H. — *The elementary nervous system. (Monographs on experimental biology)*, Phyladelphia, J. B. Lippincott Co., 1919.
63. REIN H. — *Z. Biol.*, 1928, *87* : 394.
64. REIN H. — *Ergebn. Physiol.*, 1931, *23* : 28.
65. SCHER A. M. — *Amer. J. Physiol.*, 1951, *167* : 539.
66. SCHWIEGK H. — *Arch. exp. Path. Pharmak.*, 1932, *168* : 693.
67. SMITH H. W., ROVENSTINE E. A., GOLDRING W., CHASIS H. şi RANGES H. A. — *J. clin. Invest.*, 1939, *18* : 319.

68. SOSKIN S., ESSEX H. E., HERNICK J. F. şi MANN F. C. — *Amer. J. Physiol.*, 1938, *124* : 558.
69. SOSKIN S., PRIEST W. S. şi SCHUTZ W. J. — *Amer. J. Physiol.*, 1934, *108* : 107.
70. STADIE W. C. — *J. exp. Med.*, 1919, *30* : 215.
71. TORNING K. — *Acta tuberc. scand.*, 1933, *7* : 233 ; *8* : 1.
72. TRUETA J., BARCLAY A. E., FRANKLIN K. J., DANIEL P. M. şi PRICHARD M. M. L. — *Studies of the renal circulation*, Springfield, Ill., Charles C. Thomas, 1947.
73. WAKIM K. G. şi MANN F. C. — *Anat. Rec.*, 1942, *82* : 233.
74. WIGGERS C. J. — *Physiol. Rev.*, 1921, *1* : 239.
75. WILSON H. G. — *Amer. J. Anat.*, 1922, *30* : 267.
76. WOODBURY R. A. şi HAMILTON W. F. — *J. Pharmacol.*, 1941, *71* : 293.
77. WOODBURY R. A., HAMILTON W. F. şi TORPIN R. — *Amer. J. Physiol.*, 1938, *121* : 640.
78. WOOLLARD H. H. — *Heart*, 1926, *13* : 319.

CIRCULAŢIA SÎNGELUI PRIN CREIER

79. DASTUR D. K., LANE M. H., HANSEN D. B., KETY S. S., BUTLER R. N., PERLIN S. şi SOKOLOFF L. — *Effects of aging on cerebral circulation and metabolism in man*, National Institutes of Health Monography.
79a. FINNERTY F. A., WITKIN L. şi FAZEKAS J. F. — *J. clin. Invest.*, 1954, *33* : 1227.
80. FOG M. — *J. Neurol. Psychiat.*, 1938, *1* : 187.
81. FOLKOV B. — *Acta physiol. scand.*, 1953, *27* : 99.
82. FORBES H. S. — *Arch. Neurol. Psyhiat.* (Chicago), 1940, *43* : 804.
83. FORBES H. S. şi COBB S. S. — *Brain*, 1938, *61* : 221.
84. FORBES H. S., NASON G. I. şi WORTMAN R. C. — *Arch. Neurol. Psychiat.* (Chicago), 1937, *37* : 334.
85. FOREYGANG W. H. Jr. şi SOKOLOFF L. — *Advanc. biol. med. Phys.*, 1958, *6* : 263.
86. HEYMAN A., PATTERSON J. L. Jr., DUKE T. W. şi BATTEY L. L. — *New Engl. J. Med.*, 1953, *249* : 223.
87. KETY S. S. şi SCHMIDT C. F. — *J. clin. Invest.*, 1948, *27* : 476.
88. KETY S. S. şi SCHMIDT C. F. — *J. clin. Invest.*, 1948, *27* : 484.
89. KETY S. S., SHENKIN H. A. şi SCHMIDT C. F. — *J. clin. Invest.*, 1948, *27* : 493.
90. LASSEN N. A. — *Physiol. Rev.*, 1959, *39* : 183.
91. MANGOLD R., SOKOLOFF L., CONNER E., KLEINERMAN J., THERMAN P. G. şi KETY S. S. — *J. clin. Invest.*, 1955, *34* : 1092.
92. PATTERSON J. L. Jr., HEYMAN A. şi BATTEY L. L. — *J. clin. Invest.*, 1955, *34* : 1857.
93. PATTERSON J. L. Jr. şi WARREN J. V. — *J. clin. Invest.*, 1952, *31* : 653.
94. Research Publications, Association for Research in Nervous and Mental Diseases, 1938, *18* : 979.
95. SCHARRER E. — *Quart. Rev. Biol.*, 1944, *19* : 308.
96. SCHEINBERG P. şi JAYNE H. W. — *Circulation*, 1952, *5* : 225.
97. SCHEINBERG P. şi STEAD E. A. — *J. clin. Invest.*, 1949, *28* : 1163.
98. SCHIEVE J. F. şi WILSON W. P. — *J. clin. Invest.*, 1953, *32* : 33.
99. SCHMIDT C. F. — *The cerebral circulation in health and disease.* Springfield, Ill., Charles C. Thomas Co., 1950.
100. SHENKIN H. A., HARMEL M. H. şi KETY S. S. — *Arch. Neurol. Psychiat.* (Chicago), 1948, *60* : 240.
101. SOKOLOFF L. — *Pharmacol. Rev.*, 1959, *11* : 1.
102. SOKOLOFF L., MANGOLD R., WECHSLER R. L., KENNEDY C. şi KETY S. S. — *J. clin. Invest.*, 1955, *34* : 1101.
103. WASSERMAN A. J. şi PATTERSON J. L. Jr. — În manuscris.

Capitolul al 34-lea

Vasele capilare şi limfatice*

Circulaţia prin capilare

- Peretele capilar
- Reacţiile capilare
  - Reacţiile vasculare cutanate („răspunsul triplu")
    - Reacţiile vasculare în inflamaţie
- Permeabilitatea capilară
  - Ipoteza lui Starling
  - Presiunea capilară
  - Gradientul permeabilităţii capilare
  - Variaţiile permeabilităţii capilare
- Toxice capilare
  - Exemia în şocul traumatic
- Capilarele atipice

Vasele limfatice

- Dispoziţia şi structura vaselor limfatice
- Formarea limfei
  - Compoziţia limfei
  - Circulaţia limfei
    - Corelaţii clinice. Edemul
  - Viteza de curgere a limfei
- Conţinutul celular al limfei
- Ţesutul limfoid

Am văzut că funcţiile aparatului cardiovascular sînt integrate şi îndreptate spre menţinerea unei compoziţii şi unei temperaturi constante a lichidului din spaţiile tisulare. Acest obiectiv este atins cu ajutorul sîngelui circulant, care înlocuieşte substanţele utilizate de ţesuturi şi elimină anumite produse secundare ale metabolismului. Schimbul acestor substanţe între sînge şi lichidul tisular se realizează prin membrana semipermeabilă constituită de pereţii capilarelor. Acest schimb este înlesnit de mişcarea lentă a sîngelui şi de un gradient adecvat de presiune a lichidului de-a lungul capilarelor, precum şi de o adaptare adecvată a suprafeţei sîngelui expus de către capilare acţiunii lichidelor tisulare, la activitatea ţesuturilor înconjurătoare. Compoziţia sîngelui astfel modificată prin adăugările şi pierderile care au loc în timpul trecerii sale printr-un complex de capilare este restabilită în urma trecerii sale prin alte vase, adică prin cele din plămîni, rinichi etc.

Schimburile din capilare reprezintă punctul focal al activităţii integrate a diferitelor porţiuni ale aparatului circulator — inimă, artere, arteriole şi

* Revizuit după capitolul scris pentru ediţia a 17-a de Eric Ponder.

vene. Această activitate, precum şi numărul de capilare deschise sînt modificate de concentraţia metaboliţilor din : 1) lichidul extracelular şi 2) sîngele arterial. O creştere a activităţii ţesuturilor modifică local compoziţia lichidului extracelular, iar această modificare, la rîndul său, produce o creştere compensatoare locală a fluxului sanguin, datorită scăderii rezistenţei opuse de arteriole şi capilare. Creşterea fluxului este menţinută prin acţiunea diferitelor părţi ale aparatului cardiovascular, integrate prin reglarea nervoasă şi hormonală ; în sfîrşit, activităţile sistemului nervos sînt modificate, la rîndul lor, în special de compoziţia sîngelui arterial din capilarele respective. Astfel, schimburile de la nivelul capilarelor constituie „raţiunea de a fi" a aparatului cardiovascular.

Circulaţia prin capilare

Circulaţia din capilare poate fi uşor urmărită prin examinarea la microscop a mezenterului unei broaşte sau a mezenterului unui şoarece. Se va observa că micile arteriole se termină printr-o tranziţie destul de rapidă a structurii în capilare. Endoteliul se subţiază, pereţii musculari şi fibroşi dispar şi rămîne numai peretele capilar delicat, ancorat pe loc de fibrele conjunctive care, din loc în loc, pot produce cudări bruşte ale vaselor.

Cea mai izbitoare caracteristică a patului capilar constă în aceea că nu toate capilarele sînt deschise în acelaşi timp. În ţesutul în repaus, numărul capilarelor prin care poate circula sîngele este mult mai mic decît numărul capilarelor care se deschid pe măsură ce ţesutul devine activ. Observaţiile lui Krogh [4] asupra capilarelor unui muşchi viu arată că în condiţii de repaus numai puţine capilare sînt deschise, iar acestea prezintă deseori o asemenea constricţie încît eritrocitele îşi pot croi drum printre ele numai după distorsiuni considerabile. Pe de altă parte, la un muşchi stimulat se deschide un mare număr de capilare anterior invizibile, ceea ce are ca urmare o creştere accentuată a fluxului sanguin prin ţesut şi, implicit, a alimentării sale cu oxigen. Injectînd tuş de India în circulaţie şi stimulînd muşchiul, Krogh a putut număra 190 de capilare/mm², faţă de 5 capilare/mm² la un muşchi în repaus utilizat ca martor. În concordanţă cu aceasta, în unele ţesuturi în repaus se întîmplă ca numai 1/20—1/50 din patul capilar total să fie deschis pentru circulaţie. În alte ţesuturi însă, de exemplu în ţesutul cerebral, numărul capilarelor deschise este aproximativ acelaşi, indiferent dacă fluxul sanguin este mare sau mic.

Aceste modificări cantitative ale patului capilar ocupat cu sîngele circulant activ sînt în parte rezultatul unei dispoziţii anatomice speciale a capilarelor, în două tipuri de vase : capilarele a-v şi capilarele propriu-zise. Capilarele a-v sînt continuări directe ale micilor arteriole şi pot fi urmărite pînă la circulaţia venoasă. Aceste circuite directe sînt întotdeauna deschise, chiar cînd ţesutul este în repaus. Porţiunea proximală a unui capilar a-v are un înveliş muscular distinct, deşi nu prea dezvoltat. Capilarele propriu-zise pornesc ca ramificaţii ale arteriolelor, metarteriolelor şi capilarelor a-v şi se anastomozează unele cu altele, formînd masa reţelei capilare. Capilarele propriu-zise întîlnesc din nou capilarele a-v lîngă terminaţiile lor venoase (fig. 450). Prin capilarele a-v are întotdeauna loc o circulaţie vie, deoarece ele constituie o cale directă de la arteriole la venule şi opun o mică rezistenţă fluxului sanguin. Pe de altă parte, capilarele propriu-zise se ramifică brusc din arteriole şi sînt cu uşurinţă excluse din circulaţia rapidă prin

trunchiul a-v, printr-o contracţie a musculaturii metarteriolelor („sfinctere precapilare"). Această dispoziţie permite utilizarea celor două tipuri de vase în momente diferite, în raport cu nivelul activităţii ţesutului [9]. Lungimea capilarelor este în medie de 0,4—0,7 mm; diametrele pot varia de la 15 sau 20μ pînă la 5μ sau chiar mai puţin. În aceste vase înguste nu are loc un curent rapid în sens axial, ca în arteriole, în care eritrocitele sînt împinse spre mijlocul vasului, în timp ce leucocitele rămîn în lichidul care se depla-

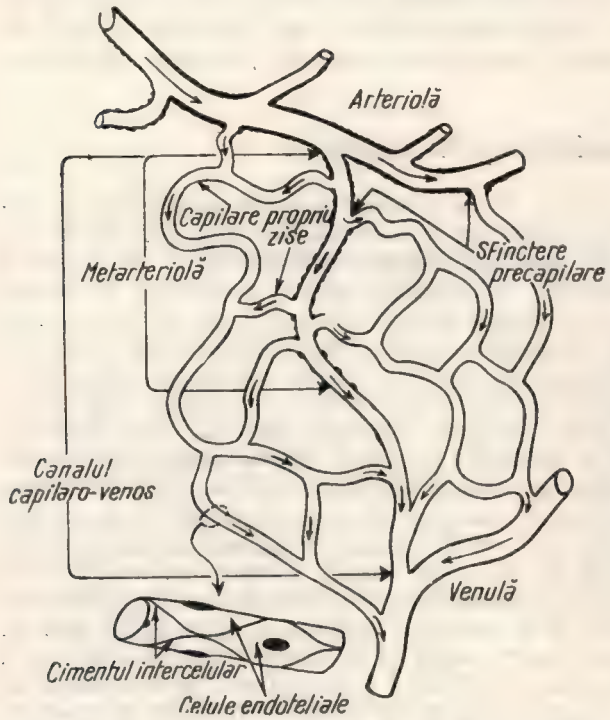


Fig. 450. — Diagrama schematică a unui pat capilar ideal, după Chambers şi Zweifach. Distribuţia muşchilor este indicată de grosimea mai mare a pereţilor. De notat distribuţia limitată de-a lungul canalului capilarovenos şi a sfincterelor precapilare. Inserţia este o porţiune mult mărită a unui perete capilar propriu-zis. Există motive să se presupună că schimbul de solvenţi are loc în cea mai mare parte prin mica suprafaţă a cimentului intracelular, mai curînd decît prin celulele endoteliale. (Desen de Thomas E. Nelson Jr.).

sează mai încet lîngă pereţi. Capilarele mai înguste abia pot face loc leucocitelor şi eritrocitelor care trec prin ele. Aceste celule trebuie să treacă prin ele aşa cum pot, fiind deseori oprite temporar şi chiar modificate ca formă. Eritrocitele vin astfel într-un contact foarte strîns cu endoteliul capilar.

S-a apreciat că suprafaţa totală a pereţilor capilarelor dintr-un muşchi voluntar uman este de aproximativ 6 000 m^2 şi că fiecare mililitru de sînge care trece prin capilare vine în contact cu aproximativ 6 000 cm^2 de suprafaţă capilară. O astfel de situaţie este foarte favorabilă difuziunii rapide a gazelor şi altor substanţe din sîngele din capilare spre ţesuturile situate dincolo de pereţii capilari.

Peretele capilar. Peretele unui vas capilar tipic este compus din celule endoteliale menţinute laolaltă cu ajutorul unui „ciment intercelular". Celulele endoteliale au forma unor plăci subţiri şi plate, cu o citoplasmă omogenă şi un nucleu granular, lung. Cînd capilarele sînt colabate, celulele pot fi cutate; aceste cute dispar cînd vasul capilar este dilatat, iar o dilataţie mai mare duce la întinderea pereţilor capilari, ceea ce poate determina o creştere

a permeabilității lor. Deși s-a considerat că aceste celule endoteliale sînt contractile, este totuși îndoielnic dacă ele sînt răspunzătoare de eventualele modificări ale calibrului capilarelor. Majoritatea cercetătorilor au ajuns la concluzia că contractilitatea activă are loc numai în capilarele a-v și în metarteriole, care posedă o musculatură. Despre capilarele propriu-zise se poate totuși spune că au un tonus capilar lent, care reflectă starea de elasticitate inerentă a endoteliului viu.

Celule mai mari, cu procese citoplasmatice lungi, sînt dispuse în formă de șa de-a lungul tubului endotelial în unele regiuni (fig. 451). Acestea sînt numite celule Rouget; pentru punerea lor în evidență sînt necesare metode histologice speciale. Unii cercetători le-au considerat omoloagele unor fibre musculare obișnuite și în trecut s-a crezut că ele ar fi răspunzătoare pentru contracția capilarelor. Alți observatori au considerat celulele Rouget drept celule migratoare ale țesuturilor, care s-au adaptat formei peretelui capilar. Acest punct de vedere este mai plauzibil și celulele Rouget au încetat să mai fie considerate ca elemente contractile esențiale. Aceste celule lipsesc din capilarele, în rest normale, ale aripii de liliac. Problema contractilității capilarelor a fost reluată de Zweifach [8], iar problema „vasomotricității" sau a contracției neregulate spontane și a relaxării metarteriolelor și sfincterelor precapilare nu este încă definitiv elucidată.

Fig. 451. — Structura unui vas capilar.

Faptul că eritrocitele, leucocitele și particulele fără viață ca tușul de India pot ieși din capilare aparent nelezate în spațiile tisulare înconjurătoare a îndreptat atenția spre spațiile dintre celulele endoteliale și spre proprietățile cimentului intercelular, care în mod normal umple aceste spații. Nu numai eritrocitele, dar și corpuri mai mari pot trece prin peretele capilar fără să-l lezeze; microfilarii cu o lățime de 5μ trec din sînge în limfă. În trecut se credea că există adevărate orificii sau stomate între plăcile endoteliale. Chambers și Zweifach [2] au arătat însă că substanța dintre plăcile endoteliale reprezintă cu cea mai mare probabilitate punctul de trecere, atît a particulelor mari, cît și a celor mici.

În experiențe în care capilarele unei broaște au fost perfuzate cu soluții Ringer conținînd gelatină, Chambers și Zweifach [2] au ajuns la concluzii pe care le redăm prin propriile lor cuvinte:

„I. *Cimentul celular interendotelial în timpul circulației sanguine normale.*

1. Liniile endoteliale pot fi colorate în condiții vitale prin picurarea de $AgNO_3$ 40% pe suprafața externă a capilarelor cu ajutorul unei micropipete. Substanța înnegrită a cimentului este înlăturată treptat prin curentul sanguin și înlocuită cu ciment proaspăt.

2. Carbonul suspendat în curentul sanguin aderă la cimentul vîscos, fără să adere la suprafețele expuse ale celulelor endoteliale. În acest fel, depozitul de carbon conturează celulele endoteliale.

3. Cînd un capilar este înțepat cu un ac foarte fin, se produce imediat o aplatizare a eritrocitelor în dreptul peretelui iritat și o acumulare locală de carbon. Aceasta denotă o ieșire excesivă de lichid prin acea regiune a capilarului.

II. *Efectul perfuziei cu soluții saline fiziologice conținînd gelatină fără substanțe minerale (0,5%) asupra cimentului celular interendotelial.*

A. Prin modificarea conținutului în calciu al perfuzatului.

4. Patul capilar poate fi perfuzat timp de peste 100 de minute cu o soluţie gelatinoasă Ringer normală, fără să apară anomalii vizibile.

5. În cazul folosirii unor soluţii lipsite de calciu se produce o înmuiere a cimentului, dovedită de capacitatea sa de aderare crescută şi de îndepărtarea sa prin curentul sanguin.

6. În cazul soluţiilor care conţin o cantitate dublă de calciu, viscozitatea liniilor endoteliale creşte, iar ulterior întreaga suprafaţă internă a peretelui endotelial devine vîscoasă.

B. Prin modificarea pH.

7. O creştere a acidităţii mediului produce o viscozitate precoce şi intensă, urmată de o permeabilitate pronunţată a peretelui capilar.

III. *Legătura dintre modificările cimentului endotelial pe de o parte şi eliminarea particulelor şi apariţia edemului pe de alta.*

8. Lipsa de calciu şi creşterea acidităţii înmoaie cimentul (ceea ce este dovedit de aderarea sa crescută la carbon) şi intensifică difuziunea sa. Aceste condiţii favorizează ieşirea elementelor figurate ale perfuzatului (de exemplu carbonul, leucocitele, eritrocitele) şi accelerează difuziunea spre exterior a perfuzatului".

Zweifach [9] a arătat, în afară de aceasta, că viteza apariţiei edemului în mezenterul de broască, în cazul modificării pH, depinde de asemenea de conţinutul în calciu al lichidului de perfuzie: el a sintetizat în felul următor datele experimentale:

„Starea fizică a peretelui capilar depinde de conţinutul în calciu al perfuzatului. Condiţiile produse sînt reversibile şi foarte asemănătoare celor ale membranelor epiteliale în care cimentul intercelular reacţionează la sărurile anorganice ca şi cum ele însele ar fi o sare. Lipsa calciului din mediu are ca urmare creşterea instabilităţii cimentului, prin înlocuirea sării de calciu relativ stabile, dar reversibile, cu sarea solubilă de sodiu sau potasiu. Aciditatea crescută măreşte ionizarea cimentului, favorizînd prin aceasta difuziunea sa. Un rol important al celulelor endoteliale pare să fie secretarea continuă a unui ciment intercelular, a cărui stabilitate chimică reglează permeabilitatea capilarului sanguin".

Posibilitatea ca permeabilitatea capilară să depindă mai mult de natura şi integritatea cimentului intercelular decît de permeabilitatea membranelor celulelor endoteliale înseşi reprezintă o concepţie importantă în fiziologia capilară.

Reacţiile capilare. Se ştie astăzi că unele vase ale reţelei capilare, pe lîngă metarteriole, posedă proprietatea inerentă de a se contracta şi dilata şi că aceste modificări nu sînt simple fenomene pasive care însoţesc variaţiile de presiune din arteriole, aşa cum se presupunea în trecut. Deşi adaptarea circulaţiei capilare la necesităţile metabolismului tisular depinde în mai mare măsură de stimulii chimici decît de cei nervoşi, capilarele sînt într-o oarecare măsură supuse reglării nervoase şi s-au descris atît nervi vasconstrictori, cît şi vasodilatatori.

Majoritatea modificărilor diametrului capilar, care au loc cînd ţesutul trece dintr-o stare de repaus într-o stare activă, sînt determinate de lipsa de oxigen şi de acumularea de metaboliţi. Cercetări efectuate de Gaskell încă în 1877 şi de Roy şi Graham Brown în 1879 au dus la următoarele concluzii: „Există un mecanism local, independent de centrii bulbari şi de cei din măduva spinării, prin care gradul de dilataţie a vaselor (capilarelor) se modifică în funcţie de necesităţile ţesuturilor". Acest punct de vedere a fost confirmat de mulţi observatori. Bayliss a fost primul care a arătat că bioxidul de carbon are un efect vasodilatator local, iar ulterior Ebbecke, Barcroft şi Kato, Gesell şi mulţi alţii au constatat că dilataţia capilară este în funcţie de anoxie sau de prezenţa unor produşi metabolici ai activităţii tisulare. Krogh şi Rethberg, de exemplu, au aşezat o serie de iepuri în respiratoare

din care bioxidul de carbon putea fi absorbit cu ajutorul calcei sodate şi în care putea fi reglat conţinutul de oxigen. Pe măsură ce tensiunea de oxigen din sîngele animalului scădea, se dezvolta o cianoză, însoţită de o dilataţie a capilarelor, care putea fi datorită, fie conţinutului scăzut de oxigen din sînge, fie acumulării de metaboliţi ca acidul lactic. Determinări ulterioare au arătat că modificările pH sanguin erau insuficiente pentru a produce dilataţia capilară, care a fost pusă în ultimă instanţă pe seama anoxemiei însăşi. Această experienţă este tipică.

Deşi rezultatele experienţelor de felul acesta nu se pun în discuţie, există o tendinţă, iniţiată de Lewis [6], de a privi modificările diametrului capilar mai curînd ca rezultate ale acţiunii unei substanţe specifice decît ca rezultate directe ale scăderii tensiunii oxigenului, ale creşterii tensiunii bioxidului de carbon, ale acumulării de acid lactic etc. Punctul de vedere al lui Lewis este că agentul care provoacă dilataţia capilară, cînd ţesutul trece din starea de repaus în starea activă („hiperemie funcţională"), este asemănător histaminei, este un metabolit normal al unor celule care îl eliberează proporţional cu activitatea lor şi reprezintă substanţa („H") pe care celulele tisulare o eliberează în cazul traumatizării lor mecanice. Anrep [1] a reluat această problemă în măsura în care este legată de reglarea circulaţiei din muşchi şi a prezentat dovezi care pledează atît pentru efectele unei substanţe specifice asemănătoare histaminei, cît şi pentru efectele unor metaboliţi acizi acumulaţi şi ale anoxemiei.

Deşi dilataţia capilarelor este reglată de condiţii locale şi de substanţe produse local, există dovezi că tonusul capilarelor, cel puţin la amfibii, este menţinut prin acţiunea unui hormon provenit din hipofiză. Rethberg a fost primul care a observat că, la broască, capilarele se dilată în urma îndepărtării hipofizei ; acest aspect al reglării capilarelor a fost amplu cercetat de Krogh. Presupunînd pentru moment că rezultatele obţinute la amfibii nu sînt caracteristice pentru acea clasă de vertebrate, s-a ajuns la o ipoteză de felul următor : capilarele ţesutului în repaus sînt menţinute într-o stare de contracţie prin acţiunea unui hormon hipofizar. Cînd ţesutul devine activ, celulele consumă oxigen şi produc metaboliţi (substanţa H şi altele) ; aceştia tind să dea naştere dilataţiei capilare. Pe măsură ce capilarele se dilată, prin ţesut curge sînge proaspăt, care îndepărtează metaboliţii şi aduce cu sine o nouă cantitate de hormon hipofizar ; capilarele se contractă apoi pînă cînd o nouă acumulare de metaboliţi produce dilataţia şi acest ciclu de fenomene se repetă mereu, proporţional cu activitatea ţesutului. Această ipoteză este valoroasă prin faptul că ne dă posibilitatea să înţelegem modul cum alimentarea cu sînge a unui ţesut este adaptată nevoilor acestuia ; nu trebuie totuşi să punem prea mult accent asupra rolului hormonului hipofizar, deoarece nu s-au obţinut dovezi la fel de convingătoare la mamifere ca la amfibii.

Reacţiile vasculare cutanate („răspunsul triplu"). Studiul reacţiilor vasculare ale pielii este important pentru înţelegerea răspunsurilor capilare şi a mecanismelor care stau la baza lor. Observaţiile pot fi efectuate cu uşurinţă asupra pielii de pe faţa anterioară a antebraţului.

Dacă pielea este atinsă uşor cu un instrument bont, apare după aproximativ 15—20 sec. o linie albă pe traseul pe care l-a urmat instrumentul. Albeaţa creşte în intensitate timp de aproximativ 30—60 de sec. şi apoi dispare treptat (între 3 şi 5 min.). Această „reacţie albă" se datorează contracţiei capilare, ca urmare a stimulării directe, iar în perioada de paloare maximă capilarele rămîn închise în cazul unei presiuni pînă la 100 mm Hg.

Dacă instrumentul care se deplasează pe piele exercită o apăsare mai mare apare o linie roşie în locul celei albe, după o perioadă de latenţă mai scurtă (3—15 sec.) ; linia roşie poate persista timp de mai multe minute sau chiar o jumătate de oră. Această „reacţie roşie" depinde de durata şi intensitatea stimulului produs de instrumentul bont şi se datorează dilataţiei capilare. Reacţia se produce cu toată intensitatea chiar dacă circulaţia spre regiunea cutanată respectivă este întreruptă cu un garou şi chiar dacă toţi nervii acelei suprafeţe sînt degeneraţi. Reacţia este deci un proces activ, care nu depinde nici de presiunea arteriolară şi nici de mecanismele nervoase.

Dacă stimulul este mai intens sau repetat suficient de des, apare un eritem difuz dincolo de marginea liniei roşii, de obicei în decurs de 15—30 de sec. după prima apariţie a reacţiei roşii. Această reacţie eritematoasă difuză nu apare dacă circulaţia spre regiunea respectivă este întreruptă ; ea se datorează unei dilataţii a arteriolelor. Reacţia se produce atunci cînd nervii pielii sînt secţionaţi, dar nu cînd au degenerat, ceea ce demonstrează că este datorită unui mecanism de reflex axonic local.

Dacă stimulul este şi mai intens, reacţia roşie locală pierde din intensitatea culorii şi începe să proiemine faţă de regiunea cutanată înconjurătoare. Acest edem local sau papulă reflectă „fuga" din capilarele lezate a unui lichid similar cu plasma sanguină în ceea ce priveşte compoziţia. În cazul unor tegumente mai sensibile, papula se formează neobişnuit de repede, astfel încît litere şi cuvinte, trasate uşor pe piele cu un instrument bont, apar scrise pe piele, iar urmele, sub formă de papule, pot persista timp de o jumătate de oră sau mai mult. Acest fenomen este cunoscut sub numele de *dermografism.* După o perioadă variabilă de timp, papulele sînt mai puţin net delimitate, devenind mai largi şi mai puţin proeminente, iar în cele din urmă dispar complet.

Succesiunea acestor fenomene — reacţie roşie, eritem difuz şi formare de papule — este denumită *răspunsul triplu ;* se consideră că aceste trei reacţii sînt produse prin difuziunea unei substanţe liberate de celulele pielii de-a lungul căii trasate de instrument. Această substanţă ipotetică difuzibilă se aseamănă foarte mult cu histamina din punctul de vedere al efectelor sale (dilataţia capilarelor printr-o acţiune directă, dilataţia arteriolară cu ajutorul unui reflex de axon, determinarea edemului prin creşterea permeabilităţii capilare) ; aceasta este „substanţa H" a lui Lewis (vezi mai jos), dar poate fi realmente histamina însăşi. Deşi reacţiile care constituie răspunsul triplu sînt cel mai uşor studiate la nivelul pielii, ele pot fi demonstrate şi în viscere (ficat, splină şi rinichi).

Reacţiile vasculare în inflamaţie. Modificările vasculare care au loc într-o regiune inflamată implică reacţii similare cu cele ale răspunsului triplu şi, ca şi acestea, sînt independente de orice inervaţie, exceptînd cea locală. Leziunile produse prin traumatisme directe sau prin toxine bacteriene determină liberarea unei substanţe asemănătoare histaminei din celulele tisulare. Difuziunea acestei substanţe este urmată de o dilataţie capilară şi de o creştere a permeabilităţii capilare [7]. Ca şi în cazul răspunsului triplu are loc o transsudaţie mărită de lichid din capilarele dilatate şi foarte permeabile ai căror pereţi permit acum trecerea cu uşurinţă, în spaţiile extracelulare, nu numai a apei şi solviţilor, dar şi a proteinelor. În acest fel ţesutul inflamat se umple cu un lichid de edem bogat în proteine. Procesul este favorizat de doi factori adjuvanţi : dilataţia arteriolelor din vecinătate, provocată de reflexe de axon şi ducînd la un flux sanguin şi mai mare în capilarele dilatate, şi o obstrucţie — probabil prin cheaguri de fibrină — a vaselor limfatice care dre-

nează regiunea respectivă. Ca urmare a fluxului sanguin crescut, aria inflamată se înroşeşte şi se încălzeşte; ca urmare a transsudaţiei lichidului de edem ea devine turgescentă, iar ca urmare a turgescenţei apare senzaţia de durere. Acestea sînt semnele clasice ale inflamaţiei.

Leucocitele din capilarele dilatate ale ţesutului inflamat tind să adere la pereţii endoteliali şi apoi să treacă prin ei în spaţiile extracelulare care înconjură celulele tisulare. Eritrocitele pot însoţi leucocitele, şi în cîteva ore numărul de leucocite din lichidul de edem al unei regiuni inflamate (de exemplu lichidul unei vezicule) poate fi de 30 000/ml. Această tendinţă a leucocitelor (în special cele polimorfonucleare) de a se acumula în regiunile inflamate se numeşte leucotaxie. Menkin a demonstrat că acest fenomen se datorează unei substanţe azotate pe care el o numeşte leucotaxină şi care are proprietăţi diferite de ale histaminei.

Permeabilitatea capilară. Viteza trecerii unei substanţe prin peretele capilar este determinată în funcţie de concentraţia substanţei dS care trece prin perete în timpul dt. Viteza este direct proporţională cu suprafaţa A a peretelui, cu forţa de împingere de la interiorul către exteriorul vasului capilar şi cu constanta de difuziune pentru substanţă, şi este invers proporţională cu grosimea peretelui capilar. Dacă grosimea este considerată constantă, valoarea sa poate fi inclusă în constanta de difuziune, obţinîndu-se constanta de permeabilitate (k), astfel încît viteza de pătrundere devine:

$$\frac{dS}{dt} = kA(C_i - C_e)$$

în care C_i reprezintă presiunea totală (mecanică şi osmotică) în interiorul capilarelor, iar C_e presiunea totală din exterior (vezi mai jos). În cazul permeabilităţii pentru apă, cantitatea care pătrunde este măsurată ca volumul în μ^3 care se filtrează prin fiecare μ^2 de membrană/sec., la o diferenţă de presiune de o atmosferă. Pentru determinarea acestei viteze este necesară o experienţă în care presiunea capilară, diametrul capilar (şi de aici suprafaţa) şi transsudaţia lichidului din vasul capilar să fie măsurate concomitent. Asemenea experienţe au fost efectuate de Landis [5]. Un tub subţire, conectat cu un manometru, a fost inserat într-un capilar al mezenterului de broască şi perfuzat cu o soluţie slabă de albastru de toluidină în ser Ringer. S-a măsurat apoi cantitatea de lichid care trece prin peretele capilar într-o perioadă de timp cunoscută şi sub o presiune cunoscută. Cifra obţinută de Landis pentru viteza de pătrundere a apei a fost de aproximativ 60 μ^3/μ^2/sec./atmosferă de presiune; această cifră este atît de mare în comparaţie cu valoarea obţinută pentru oricare alt tip celular, încît duce la concluzia că apa trece prin porii destul de mari din peretele capilar. Probabil că trecerea apei se realizează în cea mai mare parte prin joncţiunile intercelulare şi cimentul intercelular.

Ipoteza lui Starling. Există puţine date cu privire la permeabilitatea capilarelor faţă de electroliţii şi neelectroliţii plasmei, deşi se pare că astfel de substanţe pătrund în ordinea apă > uree > glucoză > sucroză. Chiar dacă asemenea substanţe ar difuza liber, vitezele lor de difuziune ar diferi, din cauza deosebirilor de mărime moleculară. În lipsa unor informaţii precise se presupune, în general, că toţi constituenţii plasmei, cu excepţia proteinelor, pot trece fără greutate prin peretele capilar. Această părere simplificată l-a determinat pe Starling să emită (în 1895) teoria clasică cu privire la condiţiile din vasele capilare, care reglează transferul de apă. S-a presupus că forţa presiunii capilare, care tinde să împingă apa spre exterior, este echilibrată de presiunea osmotică a proteinelor plasmatice, care atrage apa

spre interior din lichidul extracelular. Dacă această ipoteză este exprimată prin simboluri, teoria lui Starling preconizează că, în starea de echilibru, există o contrabalansare între presiunea sanguină „efectivă" din interiorul capilarului *(CP)* şi presiunea osmotică „efectivă" a plasmei. Presiunea osmotică efectivă a plasmei este diferenţa dintre presiunea osmotică a plasmei din interiorul capilarului ($OP_{plasmă}$) şi presiunea osmotică a lichidului extracelular ($OP_{e.f.}$) din exteriorul capilarului. Trebuie de asemenea reţinut că presiunea capilară este într-o oarecare măsură contrabalansată de presiunea din ţesuturile din afara spaţiului extracelular sau de „presiunea tisulară de turgescenţă" *(TP)*. Adunînd aceste valori diferite trebuie să obţinem, în starea de echilibru :

$$CP - TP = OP_{plasmă} - OP_{e.f.}$$

Dacă partea stîngă a ecuaţiei este mai mare decît cea dreaptă apa va ieşi afară din capilare pînă la obţinerea echilibrului. Dacă partea dreaptă este mai mare, apa va intra în capilare. Toate presiunile, mecanice şi osmotice, trebuie măsurate în aceleaşi unităţi, de obicei atmosfere (o atmosferă = 760 mm Hg).

O simplificare care a fost introdusă în teoria iniţială a lui Starling constă în aceea că diferenţa dintre presiunea osmotică a plasmei şi aceea a lichidului extracelular este egală cu presiunea osmotică produsă de proteinele plasmatice. Aceasta ar fi adevărat dacă peretele capilar tipic ar fi complet impermeabil faţă de proteine, dar astăzi se ştie că aceasta nu corespunde realităţii. O oarecare „fugă" a proteinelor se produce de regulă, iar cazurile membranei glomerulare şi pereţilor capilarelor din plexurile coroide, în care proteinele nu pot trece în mod normal, constituie excepţii. Fibrinogenul, albumina şi globulina sînt toate capabile să treacă prin majoritatea pereţilor capilari, viteza lor de difuziune fiind suficientă pentru a reduce efectul lor osmotic pînă la 70—90% din valoarea care s-ar fi obţinut dacă peretele capilar ar fi complet impermeabil faţă de aceste substanţe. Întrucît difuziunea moleculelor foarte mari de antiseruri este lentă şi incompletă, concentraţia de antiser din limfă este destul de redusă. Ca atare, antiserurile nu sînt prea eficiente cînd sînt administrate intravenos, iar limfa este un lichid cu o putere bactericidă scăzută. Deoarece bacteriile pot părăsi capilarele la fel ca orice particule neanimate, ele se pot dezvolta în limfă fără să fie aglutinate sau lizate de aceasta.

Numai în foarte puţine cazuri a fost analizată permeabilitatea peretelui capilar în raport cu suprafaţa şi cu presiunile totale, mecanice şi osmotice, atît din interiorul, cît şi din exteriorul vasului. De obicei este imposibil să se obţină datele necesare cu suficientă precizie şi nici teoria lui Starling nu se sprijină pe o bază experimentală perfect solidă. Totuşi, teoria ne permite să facem unele previziuni care pot fi verificate cu aproximaţie cu ajutorul metodelor experimentale limitate existente. Trebuie reţinut în această privinţă că experienţele asupra permeabilităţii capilare la animalele indemne sînt în cel mai bun caz semicantitative. Aceasta se datoreşte în parte faptului că teoria vorbeşte despre „permeabilitate" şi „presiune capilară efectivă", pe cînd experienţele arată că atît permeabilitatea, cît şi presiunea capilară nu numai că sînt extrem de variabile prin ele însele, dar sînt variabile chiar de la un punct la altul de-a lungul vasului. Din cauza acestei variabilităţi nu putem fi siguri că datele teoretice corespund rezultatelor experimentale.

Presiunea capilară. Presiunea dintr-un capilar tipic este uneori mai mare şi alteori mai scăzută decît presiunea osmotică efectivă a proteinelor plasmatice. Ea poate fi măsurată, fie direct, prin inserarea unei micropipete, conectată la un manometru, în lumenul unui capilar al animalului (broască, şoarece, cîine ; de obicei se folosesc capilarele mezenterice) [5], fie indirect, prin urmărirea presiunii necesare pentru a colaba capilarele pielii. Aceasta se realizează plasînd pe piele o placă de sticlă cu suprafaţa cunoscută şi adăugînd greutăţi peste placă pînă în momentul cînd pielea începe să se albească, sau aplicînd pe o suprafaţă de piele o mică carcasă cu capac de

Tabelul 18

Presiunea capilară

Cercetător	*Animal*	*Vasul observat*	*Presiunea capilară în cm H_2O*
Landis	Broască	Mezenter :	
		Capilar arteriolar mediu	14,5
		Capilar venos mediu	10
	Şobolan	Mezenter	13—49
	Om	Pielea mîinii :	
		Ramura arteriolară	28—65
		Vîrful ansei	20—43
		Ramura venoasă	8—24
	Cobai	Mezenter	13—49
Königes şi Otto	Pisică	Vilozitate intestinală :	
		Capilar	42

sticlă conectată la un manometru, şi mărind presiunea pînă ce pielea se albeşte. De asemenea se poate aplica o presiune în regiunea patului unghial, iar colabarea capilarelor poate fi observată cu ajutorul unui microscop simplu. Toate metodele indirecte, deşi adecvate pentru utilizarea la om, dau rezultate greu de interpretat ; într-adevăr, ele măsoară probabil presiunea din plexurile venoase ale pielii, nu presiunea capilară.

Rezultatele încercărilor de a măsura presiunea capilară variază în limite foarte mari, fiind înregistrate valori de la 0,5—54 mm Hg. Cîteva din aceste constatări sînt prezentate în tabelul 18. Toate acestea au fost obţinute direct prin canularea unui vas şi sînt exprimate în cm H_2O. Valorile obţinute prin metodele indirecte sînt şi mai variabile.

În general, constricţia arteriolelor determină scăderea presiunii din capilarele alimentate de acestea, iar dilataţia arteriolelor determină creşterea presiunii din capilare. Pe lîngă aceste efecte pasive se pot produce creşteri sau descreşteri ale presiunii capilare datorită proprietăţii metarteriolelor şi precapilarelor de a se contracta independent sau în urma modificărilor de tonus capilar. Creşterea presiunii venoase produce totuşi, ca efect constant, mărirea presiunii capilare şi deci mărirea vitezei cu care lichidul se filtrează din capilare în spaţiile extracelulare. Pe de altă parte, hemoragia micşorează presiunea capilară, mărind astfel trecerea lichidului din spaţiile extracelulare în patul capilar, aşa cum preconizează teoria lui Starling.

Tabelul 18 arată că la nivelul extremităţii arteriale a unui capilar presiunea tinde să fie mai ridicată decît la nivelul extremităţii venoase şi, în

general, s-a căzut de acord că există un gradient de descreştere a presiunii de la un capăt al capilarului la celălalt. Acest gradient are un rol important din punctul de vedere al teoriei lui Starling, deoarece, dacă la extremitatea arterială presiunea este mai ridicată decît presiunea osmotică efectivă a plasmei şi dacă la extremitatea venoasă presiunea este mai scăzută decît presiunea osmotică efectivă a plasmei, lichidul va ieşi afară din capilar la extremitatea arterială şi va fi reabsorbit în capilar la extremitatea venoasă. În acest fel se realizează o circulaţie a lichidului de la spaţiile capilare la cele extracelulare şi din nou înapoi, dar volumul şi importanţa sa sînt departe de a fi clarificate. Viteza acestei circulaţii va depinde de diferenţa de presiune dintre extremitatea arterială şi cea venoasă şi orice factor care tinde să suprime această diferenţă va tinde să suprime implicit mişcarea lichidului. Astfel, o creştere a presiunii venoase duce la creşterea presiunii capilare medii, mărind trecerea lichidului afară din capilare, şi în acelaşi timp ridică presiunea la extremitatea venoasă a capilarelor, micşorînd astfel reabsorbţia. Există deci o dublă cauză pentru acumularea de lichid în spaţiile tisulare (edem) cînd întoarcerea venoasă de la o regiune oarecare a corpului este împiedicată.

Gradientul permeabilităţii capilare. Rous, McMaster şi colaboratorii lor au studiat permeabilitatea capilarelor faţă de o serie de coloranţi de mărime moleculară crescîndă şi au găsit un gradient continuu de permeabilitate care creşte pe măsură ce se înaintează de la extremitatea arterială la extremitatea venoasă a vasului. Acest gradient nu depinde de presiunea capilară ; într-adevăr, permeabilitatea este maximă la extremitatea venoasă, unde presiunea este minimă. Zweifach a confirmat aceste observaţii şi a constatat că mărimea gradientului variază în raport cu lungimea vasului. Ca urmare, diferenţe considerabile în ceea ce priveşte viteza de difuziune a coloranţilor şi mărimea moleculară a coloranţilor care difuzează se observă numai în capilarele lungi. Dacă fluxul din capilare este inversat, ceea ce se poate realiza prin comprimarea unor canale laterale şi venule cu ajutorul unor ace de microdisecţie, gradientul de permeabilitate este de asemenea inversat, permeabilitatea fiind acum maximă la nivelul extremităţii arteriale. Această descoperire l-a determinat pe Zweifach să pună existenţa gradientului mai curînd pe seama unui factor prezent în sîngele de la extremitatea venoasă a vasului decît pe seama diferenţelor structurale permanente din peretele endotelial.

Principalele date privind diferitele tipuri de permeabilitate a capilarelor faţă de coloranţi sînt foarte bine sintetizate în figura 452. Faptul că există un gradient de permeabilitate pentru coloranţi nu înseamnă, desigur, că acelaşi gradient există pentru apă şi pentru substanţele dizolvate. Poate exista un gradient pentru molecule mari şi un altul pentru apă şi substanţe cristaloide.

Variaţiile permeabilităţii capilare. Datele asupra variaţiilor de permeabilitate capilară la un animal indemn au fost în mare măsură obţinute prin experienţe în care creşterea fluxului limfatic sau acumularea lichidului de edem au fost considerate drept dovezi ale unei creşteri a vitezei de filtrare prin pereţii capilari ai părţii afectate.

Efectele cel mai puţin îndoielnice sînt cele produse de *lipsa de oxigen,* dar provocarea experimentală a anoxemiei şi anoxiei tisulare este însoţită într-o măsură atît de mare de modificări ale tensiunii bioxidului de carbon, de acumularea de alţi metaboliţi, de modificări ale pH şi de modificări ale

presiunii capilare, încît efectele acestor factori nu pot fi considerate separat. În experienţele lui Landis, viteza de filtrare în capilarele individuale ale broaştei a fost crescută de 3 sau 4 ori printr-o scurtă perioadă de carenţă de oxigen. Lipsa prelungită de oxigen a determinat o permeabilitate atît de mare a peretelui capilar, încît chiar şi moleculele de proteine au putut trece cu uşurinţă prin acesta. Restabilirea tensiunii oxigenului a fost urmată de revenirea permeabilităţii la o valoare apropiată de cea iniţială, cu

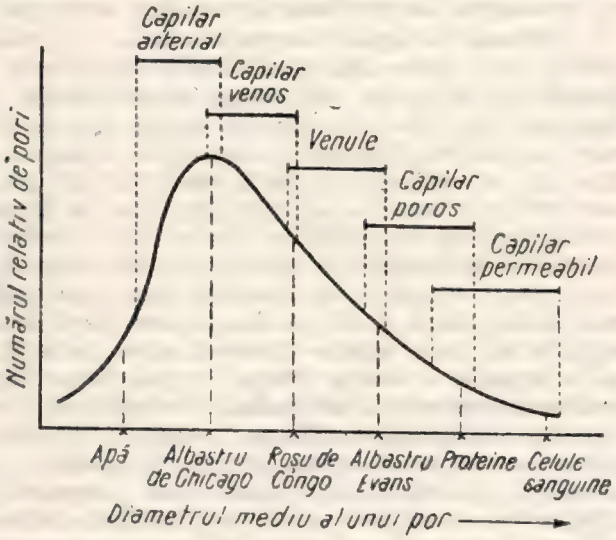


Fig. 452. — Diagramă ilustrînd porozitatea aproximativă a diferitelor subdiviziuni capilare şi a capilarelor anormale. Curba arată distribuţia diferitelor dimensiuni de pori. (După Zweifach, *Cold Spr. Harb. Symp. quant. Biol.*, 1940, *8*: 216).

condiţia ca perioada de anoxie să nu fi fost atît de lungă încît să se fi produs modificări ireversibile. În comparaţie cu efectele lipsei de oxigen, cele ale acumulării bioxidului de carbon cu modificările însoţitoare ale pH sînt relativ mici. Saslov a arătat că membrana interdigitală a broaştei poate fi perfuzată timp de 4 ore, cu condiţia ca lichidul de perfuzie să conţină eritrocite pentru a transporta oxigenul necesar ţesuturilor. În absenţa eritrocitelor, anoxia relativă duce la creşterea permeabilităţii peretelui capilar, iar membrana interdigitală se edemaţiază.

La cîine, Maurer a arătat că fluxul limfatic de la nivelul trunchiului limfatic cardiac începe să crească cînd saturaţia de oxigen scade la aproximativ 75%, atingînd un maxim cînd saturaţia este de aproximativ 50% faţă de normal. Cînd conţinutul în bioxid de carbon al sîngelui este aproximativ dublat, fluxul limfatic se dublează de asemenea. Astfel de experienţe efectuate la om nu au arătat însă că scăderea tensiunii oxigenului sau creşterea tensiunii bioxidului de carbon ar avea un efect important asupra permeabilităţii capilare. Viteza de umflare a unui braţ uman strîns de manşeta unui sfigmomanometru şi închis într-un pletismograf nu este modificată apreciabil de conţinutul în oxigen sau în bioxid de carbon al aerului inspirat, chiar dacă ambele variază considerabil. Pare justificată întrebarea dacă imposibilitatea de a observa efectele modificărilor tensiunilor de oxigen şi bioxid de carbon la animalul indemn nu se datorează în mare măsură metodelor experimentale relativ rudimentare utilizate.

În timpul activității, țesuturile au nevoie de o cantitate mai mare de oxigen, glucoză și alte substanțe în soluție decît în starea de repaus. Acestea sînt asigurate prin dilatația capilarelor care însoțește activitatea tisulară și care duce la o creștere importantă a suprafeței peretelui prin care poate avea loc difuziunea. Nu există dovezi în sensul că aprovizionarea mai abundentă cu aceste substanțe ar rezulta dintr-o creștere a permeabilității endoteliului capilar însuși. Histamina și substanța H, de exemplu, nu cresc permeabilitatea peretelui capilar decît în măsura în care dilatația capilară mărește suprafața peretelui și presiunea asupra acestuia.

Întrucît variațiile *compoziției ionice a mediului* influențează în măsură atît de mare permeabilitatea multor celule, este probabil ca celulele endoteliului capilar să fie influențate în mod similar. Lucrarea lui Chambers și Zweifach cu privire la importanța pH și a compoziției ionice a lichidului care circulă prin capilare a fost citată anterior. Pe lîngă modificările produse de variațiile pH și ale conținutului de calciu, Zweifach a descris un efect al proteinelor plasmatice, care are loc deoarece ele se acumulează în dreptul porilor din cimentul intercelular, diminuîndu-i permeabilitatea. Se știe că lichidele coloidale de perfuzie sînt mult superioare altor lichide, cum este soluția Ringer, și perfuzarea unui țesut poate fi continuată timp de mai multe ore fără să apară un edem, dacă se utilizează o soluție Ringer cu gelatină sau o soluție Ringer la care s-au adăugat proteine serice în loc să se utilizeze o soluție Ringer simplă. Acest fapt se explică în parte prin presiunea osmotică a coloidului, care produce o reabsorbție de apă la extremitățile venoase ale capilarelor (teoria lui Starling), și în parte prin faptul că lichidele de felul soluției Ringer iau cu ele cimentul din joncțiunile endoteliale, determinînd astfel o mai mare permeabilitate a capilarelor. Această „spălare" a cimentului este împiedicată prin adăugarea unor coloizi ca guma arabică, gelatina sau proteinele serice, care sînt absorbite ca un strat coloidal în interiorul peretelui capilar.

Este foarte îndoielnic dacă variațiile care au loc în constituția ionică a sîngelui unui animal intact sînt suficient de mari pentru a produce modificări ale permeabilității capilare. În malnutriția gravă, concentrația proteinelor plasmatice poate scădea la niveluri (4,5—5,5 g/100 ml) la care apare edemul generalizat, dar teoria lui Starling ar explica aceasta prin reabsorbția diminuată a lichidului la nivelul capilarelor.

Modificările de *temperatură*, fie o creștere pînă la 45°, fie o scădere pînă la 5°, provoacă o creștere a fluxului limfatic din nasofaringe. Creșterea temperaturii de la 14° la 45° are ca urmare dublarea filtrației la nivelul capilarelor brațului (Landis și Gibbon). Deoarece temperatura mai înaltă influențează filtrarea prin capilarele pielii, se observă de obicei edeme ale picioarelor și mîinilor sau accentuarea unui edem preexistent la persoanele care se mută dintr-o regiune cu climă temperată într-o regiune cu climă tropicală.

Deoarece sîngele total sau chiar un lichid care conține eritrocite sau unele proteine plasmatice reprezintă un lichid de perfuzie mult mai bun decît oricare soluție salină, s-a presupus că sîngele conține în mod normal *substanțe chimice specifice*, care împiedică o permeabilizare mai mare decît este necesar a peretelui capilarului, la fel cum hormonul hipofizar menține tonusul capilar. Variațiile cantitative ale unor astfel de substanțe, dacă s-ar demonstra existența lor, ar putea fi deci răspunzătoare pentru variațiile de permeabilitate capilară. Experiențele inițiale pentru a demonstra exis-

tența acestor substanțe specifice au eșuat, cu excepția poate a unui singur caz. În observațiile efectuate asupra edemului care apare în pielea din jurul organelor genitale și anusului la maimuțe, în legătură cu ciclul menstrual, Arkroid și Zuckerman au constatat că administrarea de estronă mărește cantitatea de lichid extracelular din țesuturi, dînd naștere unui edem local. Acesta poate fi datorit unei modificări locale a permeabilității capilare, dar problema nu este încă pe deplin lămurită.

Toxice capilare. Deși prezența unor substanțe chimice specifice care ar regla permeabilitatea capilară nu a fost încă demonstrată, se știe că un mare număr de medicamente și substanțe asemănătoare influențează în mare măsură integritatea peretelui capilar. Unele din aceste efecte sînt *directe;* de exemplu, dacă se perfuzează soluții de saponină sau săruri biliare printr-un membru, celulele endoteliului capilar sînt supuse unei acțiuni citolitice directe, iar lichidul de perfuzie se scurge în afara capilarelor, în raport cu gradul de lezare a pereților. Principiile active ale veninurilor de șarpe, păianjen, albine și ale unor anumite animale marine acționează probabil pe aceeași cale generală [7]. Dacă aceste substanțe ajung în curentul sanguin într-o concentrație suficientă, ele produc o leziune întinsă care duce la edeme și hemoragii. Dacă „fuga" lichidului de edem este considerabilă, sîngele poate deveni atît de concentrat și de vîscos, încît inima nu-l poate împinge prin vase; în acest caz presiunea sanguină scade și se produce moartea. Clorura de mercur, clorura de aur, arsenicalele și sărurile multor metale grele pot avea efecte directe similare asupra peretelui capilar.

Alte efecte pot fi *indirecte* și deseori este foarte greu să facem o diferențiere între acestea și efectele directe. O substanță, ca histamina, de exemplu, nu are probabil nici un efect direct asupra permeabilității capilare, dar produce o dilatație capilară care, la rîndul său, duce la o stază a sîngelui în capilare, la anoxemie, la anoxia celulelor peretelui endotelial și, în sfîrșit, la o creștere a permeabilității capilare ca rezultat al anoxiei.

Patologia furnizează multe exemple de lezare a peretelui capilar ca rezultat al acțiunii diferitelor feluri de toxine. În punctele de leziune au loc hemoragii de diferite grade, care se manifestă sub formă de pete purpurii pe piele (purpura). Dacă ele nu se produc spontan, apariția lor poate fi provocată prin creșterea presiunii din capilarele brațului, aplicînd un garou sau o manșetă de sfigmomanometru în care presiunea este ridicată pînă la valoarea situată la mijloc între presiunea sistolică și cea diastolică. Presiunea este menținută la acest nivel timp de 8 minute, apoi se numără hemoragiile petețiale care se produc în decurs de 15 minute pe o regiune cutanată circulară de 5 cm a antebrațului. La un adult normal aceste hemoragii sînt în număr de 10 sau mai puține. De asemenea, pe pielea antebrațului se poate aplica o mică ventuză și se determină presiunea negativă necesară pentru producerea hemoragiilor petețiale. Astfel de teste sînt denumite teste pentru determinarea *fragilității capilare.*

Exemia în șocul traumatic. Leziunile tisulare întinse sînt frecvent urmate de concentrarea sîngelui (hemoconcentrație) eritrocitele ocupînd pînă la 80% din volumul total, în loc de proporția normală de 40—45%. Această hemoconcentrație rezultă din pierderea de lichid din vasele sanguine *(exemie),* majoritatea eritrocitelor fiind lăsate pe loc. O problemă mult discutată este aceea dacă pierderea de plasmă se produce ca urmare a unei creșteri locale sau generale a permeabilității capilare. Cei care consideră că creșterea permeabilității este generală au încercat să izoleze sau să identifice o substanță care s-a produs în regiunea leziunii și care ar putea fi făcută răspunzătoare. Într-un

timp au fost incriminate în acest sens substanţe asemănătoare histaminei, precum şi substanţe provenite din descompunerea proteinelor. Conform dovezilor actuale, pierderea de lichid ar fi în special produsă local. În cazul unei leziuni ca fractura femurului, de exemplu, se pot pierde pînă la 1 500 ml de lichid în ţesuturile coapsei, pe măsură ce se dezvoltă edemul; deoarece această cantitate reprezintă aproximativ jumătate din plasma circulantă totală, hemoconcentraţia care rezultă este foarte mare (volumul ocupat de eritrocite = 70%, în loc de 40%). Posibilitatea unui efect general suplimentar a fost din nou luată în considerare; s-a sugerat că „factorul general" în şocul traumatic este reprezentat de toxina produsă de organismele anaerobe care infectează plaga. Aceste toxine pătrund în circulaţie şi sînt răspunzătoare pentru multe din efectele „generale" observate; nu s-a stabilit însă dacă ele acţionează ca toxice capilare şi dacă produc creşteri ale permeabilităţii capilare în regiuni situate la distanţă de plagă. Adenozintrifosfatul şi compuşii înrudiţi au fost de asemenea consideraţi ca reprezentînd „factorul general".

În legătură cu aceasta trebuie arătat că inhalarea de anestezice tinde să mărească permeabilitatea capilarelor. În timpul unei anestezii prelungite cu eter, de exemplu, viteza mărită a filtrării este suficientă pentru a determina o creştere apreciabilă a hemoconcentraţiei. Efectele posibile ale unui anestezic trebuie întotdeauna controlate în experienţe pe animale, privind permeabilitatea capilară şi fluxul limfatic.

Cu aproximativ 75 de ani în urmă, Heidenhain şi alţi cercetători au observat că diferite substanţe (extracte din muşchiul de rac, extracte din capete de lipitori, extracte de fragi, histamina, peptona şi diferite alte proteine) produc o creştere atît a fluxului, cît şi a conţinutului solid al limfei din canalul toracic, la cîine. Heidenhain a numit aceste substanţe „limfagoge de primul ordin". El a presupus că ele ar acţiona asupra celulelor endoteliale ale vaselor limfatice, pe care le considera ca posedînd proprietăţi secretoare reale. În prezent, s-a demonstrat că toate substanţele incluse sub termenul „limfagoge de primul ordin" sînt toxice capilare, iar fluxul limfatic mărit este datorit unei filtrări mărite şi pierderii de proteine prin pereţii capilari lezaţi.

Capilarele atipice. Capilarele *sinusoidelor hepatice* sînt atipice prin faptul că pereţii lor sînt reduşi la un înveliş endotelial atît de subţire şi atît de apropiat de suprafaţa celulelor hepatice, încît au existat îndoieli cu privire la însăşi existenţa lor. De-a lungul peretelui apar la anumite intervale celulele Kupffer puternic fagocitare, celule stelate cu prelungiri care se întind în jurul şi chiar prin sinusoidele hepatice, în care presiunea este foarte scăzută. Permeabilitatea pereţilor sinusoidelor hepatice este foarte mare şi proteinele pot trece prin ele cu uşurinţă. Din această cauză conţinutul în proteine al limfei hepatice este aproape egal cu acela al plasmei însăşi.

Capilarele *splinei* se aseamănă cu cele ale sinusoidelor hepatice prin faptul că sînt foarte permeabile pentru toate componentele plasmei. Permeabilitatea este atît de mare, încît s-a crezut într-un timp că pereţii capilarelor splenice ar fi fenestraţi, adică întrerupţi la anumite intervale de orificii.

Capilarele *plexurilor coroide,* ale *corpului ciliat* şi ale *glomerulului* renal sînt atipice prin faptul că în mod normal sînt complet impermeabile pentru proteine. Urina nu conţine proteine (la om), iar lichidul cefalorahidian nu conţine decît urme. Capilarele glomerurale sînt întărite de celulele epiteliale ale capsulei Bowman, iar cele ale plexurilor coroide sînt în mod similar întărite de un strat epitelial. Lichidul care părăseşte aceste capilare trebuie deci să treacă prin două straturi de celule.

Vasele limfatice

Dispoziția și structura vaselor limfatice. Spațiul extracelular care înconjură celulele tisulare este alimentat cu apă și substanțe dizolvate prin pereții rețelei capilare; tot astfel el este drenat printr-o rețea de vase limfatice (fig. 453). Rețeaua limfatică este aproximativ tot atît de întinsă ca și rețeaua capilară și începe ca o serie de tuburi închise care converg unul spre altul, pentru a forma mai întîi o serie de plexuri limfatice, iar apoi vase limfatice și trunchiuri mai mici și, în sfîrșit, mai mari. În piele, de exemplu, există două asemenea plexuri. Cel mai superficial dintre ele, acela în care limfa se poate deplasa în toate direcțiile, se conectează cu cel situat mai în profunzime, care posedă valvule care obligă limfa să se deplaseze numai într-o singură direcție. Valvulele sînt prezente în toate trunchiurile limfatice mai mari, care au mușchi netezi în pereții lor și sînt contractile (spre deosebire de vasele limfatice mai mici, care nu posedă această proprietate). În situații anatomice speciale, cursul vaselor limfatice mai mari este întrerupt de ganglioni limfatici, o serie de vase limfatice convergînd la periferia ganglionului și deschizîndu-se în sinusuri limfoide separate prin mase de țesut limfoid și trabecule de sprijin. Sinusurile duc la unul sau mai multe vase limfatice eferente, prin care limfa părăsește ganglionul. În cele din urmă, toate vasele limfatice converg în canalul limfatic și canalul toracic, care se varsă în vena subclavie dreaptă, respectiv stîngă. În membre cel puțin se pare că de regulă limfa nu ajunge niciodată la sînge fără să treacă prin minimum un ganglion limfatic; una din funcțiile principale ale ganglionului limfatic este aceea de a acționa ca un filtru pentru microorganisme.

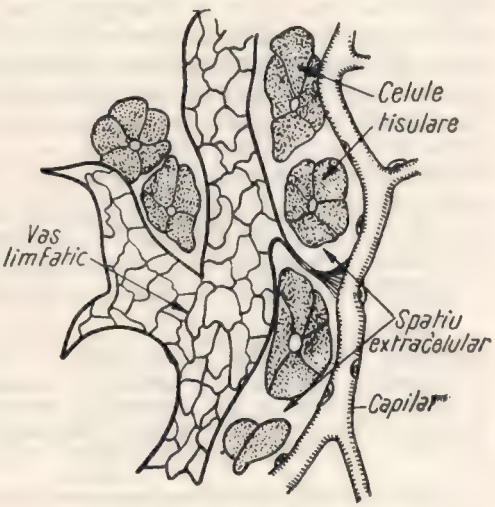


Fig. 453. — Un capilar și un vas limfatic adiacent.

Unele structuri, ca de exemplu măduva osoasă, alveolele pulmonare și pulpa splinei nu posedă vase limfatice. Drenajul limfatic al mușchiului voluntar este probabil limitat la fasciile dintre grupele de fibre și este foarte îndoielnic dacă în general sistemul nervos central este prevăzut cu vase limfatice.

Pereții capilarelor limfatice sînt compuși din celule endoteliale foarte subțiri, solidarizate de un ciment intercelular, similar aceluia al capilarelor sanguine. Exceptînd chiliferele și trunchiurile limfatice mai mari, vasele limfatice nu sînt contractile. În consecință, ele nu sînt influențate de multiplele medicamente care provoacă constricția și dilatația capilarelor sanguine. Celulele pereților vaselor limfatice au o activitate fagocitară redusă, sau poate nulă, și particule de mărimea bacteriilor pot trece prin sau între ele, ca și în cazul peretelui capilarului sanguin.

Formarea limfei. Vechea ipoteză că celulele capilarelor limfatice ar avea proprietăţi secretoare, a fost total părăsită şi astăzi formarea limfei este considerată ca fiind un proces complet pasiv. După cum am văzut, presiunea din capilarele sanguine determină filtrarea apei, a solviţilor şi a unei cantităţi de proteine în spaţiul extracelular înconjurat de celule tisulare, dar numai atît timp cît presiunea capilară îndreptată spre exterior este echilibrată de presiunea osmotică efectivă a proteinelor plasmatice plus presiunea tisulară de turgescenţă (teoria lui Starling). Deoarece sistemul limfatic asigură spaţiilor extracelulare o serie de canale pentru drenaj, funcţia sa este de a reduce presiunea tisulară care s-a format ca urmare a filtraţiei din capilare. În condiţii obişnuite, într-adevăr, cantitatea de limfă drenată dintr-o regiune este egală cu cantitatea filtrată din capilare la capetele lor arteriale minus cantitatea reabsorbită la capetele lor venoase, iar presiunea tisulară de turgescenţă rămîne în mare măsură constantă. Dacă însă se produce obstrucţia vaselor limfatice care drenează o regiune, filtrarea capilară duce la o acumulare de lichid în spaţiul extracelular (edemul), iar presiunea tisulară de turgescenţă creşte. S-ar putea presupune că vasele limfatice dintr-un astfel de ţesut edematos s-ar colaba ca rezultat al presiunii tisulare de turgescenţă crescute, dar suporturile lor de ţesut conjunctiv le sprijină şi le menţin deschise.

McMaster a arătat că — în regiuni localizate mici ale pielii — trecerea lichidului din spaţiile extracelulare în vasele sanguine nu este continuă, ci intermitentă. Se pare că condiţiile transferului de lichid se modifică continuu în piele şi poate în alte ţesuturi şi că trecerea lichidului de la şi spre curentul sanguin este periodică. Aceste fenomene periodice au loc probabil din cauză că fluxul din vasele sanguine înseşi este intermitent.

Majoritatea studiilor asupra compoziţiei limfei şi asupra fluxului limfatic se bazează pe experienţe în care se introduc canule în trunchiurile limfatice mai mari, cum sînt canalul toracic, canalul limfatic drept, canalele limfatice cervicale şi trunchiurile limfatice mai mari care drenează membrele. Prin canularea diferitelor vase limfatice care vin de la inimă, plămîni ficat etc. se poate obţine limfă din aceste organe.

Volumul total al limfei din corp nu este cunoscut. Încercările de a-l aprecia au arătat că el nu depăşeşte volumul total al sîngelui, ci este probabil considerabil mai mic.

Compoziţia limfei. Datorită modului său de formare, ne-am fi putut aştepta ca limfa să aibă aproximativ aceeaşi compoziţie ca şi lichidul care se filtrează prin pereţii capilari, adică să conţină apă şi majoritatea solviţilor în aproximativ aceleaşi proporţii în care acestea există în plasmă, dar cantităţi considerabil mai reduse de proteine. Tabelul 19 arată compoziţia medie a limfei cervicale a cîinelui, în comparaţie cu aceea a plasmei.

Concluzia principală care trebuie trasă din aceste date este că tipul ionic al limfei este similar cu acela al plasmei, toate diferenţele fiind de natură a fi explicate prin conţinutul mai scăzut în proteine al limfei şi prin existenţa unui echilibru Donnan între limfă şi plasmă.

Limfa conţine o serie de enzime (amilază, maltază, diastază, lipază, colesterinază, protează şi catalază, printre altele). Acestea pot proveni, fie din curentul sanguin, fie din celulele tisulare. Deşi limfa coagulează, se cunosc foarte puţine date cu privire la mecanismul său de coagulare. Se presupune că este similar cu acela al sîngelui, deoarece fibrinogenul, calciul şi tromboplastina sînt toate prezente. Conţinutul în proteine al limfei pro-

venite din diferite regiuni diferă considerabil. Limfa hepatică are cel mai mare conţinut de proteine (aproximativ 5%), fapt explicabil dacă luăm în considerare că vasele capilare ale sinusoidelor hepatice sînt foarte permeabile faţă de proteine. Pe locul al doilea se situează limfa din canalul toracic (aproximativ 4%); urmează limfa inimii, rinichilor şi intestinelor; apoi aceea din plămîni şi din regiunile cervicale şi, în sfîrşit, aceea din piele şi ţesuturile subcutanate (1—2%). Aceste diferenţe corespund, fără îndoială, diferenţelor de permeabilitate capilară faţă de proteine. Cantităţile de alte substanţe prezente în limfă nu diferă prea mult, exceptînd faptul că vasele limfatice care drenează intestinele (vasele chilifere) pot conţine mari cantităţi de grăsimi după mese. Chiliferele sînt considerate a fi complet permeabile faţă de grăsimi, picăturile de grăsime în suspensie fiind acelea care conferă limfei intestinale (chilului) aspectul asemănător laptelui. Aceste picături mici de grăsime ajunse în curentul sanguin sînt numite chilomicroni.

Tabelul 19

Comparaţie între compoziţia medie a limfei cervicale şi a plasmei sanguine la cîine

	Proteine g/100 ml	*Zahăr* mg/100 ml	*Azot neproteic* mg/100 ml	*Uree* mg/100 ml	*Creatinină* mg/100 ml	*Cl sub formă de NaCl* mg/100 ml
Plasmă	6,18	123	32,6	21,7	1,37	441
Limfă	3,12	132	34,8	23,5	1,40	431

	Acid uric mg/100 ml	*Aminoacizi* mg/100 ml	*Fosfor* mg/100 ml		*Calciu* mg/100 ml	pH
			Total	*Anorganic*		
Plasmă	Urme	4,90	22,0	5,6	11,7	7,34
Limfă	Urme	4,84	11,8	5,9	9,8	7,41

(Din Heim, *Amer. J. Physiol.*, 1933, *103*: 553).

Circulaţia limfei. Deoarece majoritatea vaselor limfatice sînt necontractile, circulaţia limfei la mamifere trebuie să depindă de forţe din exteriorul sistemului limfatic. Acestea sînt de două feluri: 1) contracţia muşchilor din regiunea respectivă şi 2) presiunea care a luat naştere prin filtrarea de lichid din capilare. Prin injectarea unor cantităţi mici de colorant în pielea antebraţului la om, McMaster şi Hudack au demonstrat o circulaţie a limfei chiar şi în regiunile în repaus: colorantul a apărut pînă la o distanţă de 15 cm de locul de injectare în decurs de 5 minute. Cantitatea de limfă care poate fi colectată dintr-un canal limfatic ce drenează un membru este însă foarte mică dacă membrul se află în repaus. Dacă acesta se mişcă activ sau dacă este mişcat pasiv sau chiar masat, circulaţia limfatică este mult mărită şi tinde să devină constantă pe măsură ce se continuă activitatea. Acest lucru poate fi demonstrat prin canularea unui canal limfatic de la laba unui cîine şi prin urmărirea vitezei circulaţiei în diferitele faze de activitate [3]. Prin contracţiile muşchilor membrului se produce progresiunea limfei de-a lungul vaselor limfatice; efectul mişcării pasive şi acela al masajului sînt aproximativ aceleaşi.

O progresiune similară a limfei de-a lungul căilor limfatice este produsă de contracţiile muşchiului cardiac şi mişcările peristaltice ale muşchiului neted din pereţii diferitelor viscere. După cum era de aşteptat, circulaţia limfatică din inimă variază în linii mari în funcţie de viteza şi amplitudinea contracţiilor, adică în raport cu lucrul mecanic cardiac. Fluxul limfei de la intestin poate fi mult crescut prin injectarea de pilocarpină, muscarină sau pituitrină, toate aceste preparate mărind contracţia muşchiului neted. Mişcarea limfei în vasele chilifere este de asemenea ajutată de contracţiile lor ritmice şi de contracţiile vilozităţilor intestinale în care limfa îşi are punctul de plecare.

Toţi factorii care cresc ritmul de filtrare a lichidului din capilare tind să mărească circulaţia limfei. Creşterea presiunii venoase şi implicit a presiunii medii din capilare este deosebit de eficientă. Dacă, de exemplu, vena cavă inferioară este comprimată deasupra locului de intrare a venelor hepatice, fluxul limfatic din canalul toracic se măreşte mult, ca rezultat al creşterii presiunii în capilarele hepatice. În mod similar, ligaturarea venei porte, care determină o creştere a presiunii din capilarele intestinului, provoacă mărirea de 4—5 ori a fluxului limfatic de la intestin. Creşterile presiunii arteriale sînt mult mai puţin eficiente, dar orice scădere considerabilă a presiunii arteriale este urmată de o diminuare a circulaţiei limfatice sau chiar de încetarea acesteia. Atît creşterile (pînă la 45°), cît şi scăderile (pînă la 5°) de temperatură duc la o filtrare mărită la nivelul capilarelor şi — prin aceasta — la o circulaţie limfatică crescută. De asemenea, circulaţia limfatică din inimă creşte la o valoare maximă cînd tensiunea de oxigen a sîngelui este redusă pînă la o saturaţie de aproximativ 70% (experienţele lui Maurer), iar efectele modificărilor tensiunii de oxigen şi bioxid de carbon asupra ritmului de filtrare capilară sînt în general paralele cu efectul lor asupra circulaţiei limfatice.

Problema dacă circulaţia mărită de limfă rezultă dintr-o activitate tisulară mărită a constituit obiectul multor experienţe clasice. Majoritatea acestora sprijină concluzia că fluxul limfatic începe să crească la scurt timp după ce ţesutul (glandă, muşchi) răspunde stimulării şi că circulaţia maximă coincide cu perioada metabolismului tisular celui mai ridicat. Formarea mărită de limfă este pusă pe seama producerii de metaboliţi, care difuzează din ţesutul activ în spaţiul extracelular. Această difuziune duce la creşterea presiunii osmotice a solviţilor din lichidul extracelular; ca urmare, lichidul din curentul sanguin se deplasează prin pereţii capilari pentru a restabili echilibrul. Pătrunderea acestui lichid în spaţiul extracelular este urmată de un flux mărit al limfei. Metaboliţii pot de asemenea mări permeabilitatea endoteliului capilar, determinînd o creştere şi mai mare a fluxului limfatic. În ţesuturile active există mai multe capilare deschise şi, în consecinţă, o suprafaţă mai mare de perete capilar prin care pot avea loc schimburile de lichid. Această creştere a suprafeţei permite mişcări foarte rapide ale lichidului. În muşchi, cantitatea crescută de limfă produsă este pompată de-a lungul limfaticelor mai mici, datorită contracţiilor musculare, şi această pompare măreşte de asemenea fluxul limfatic. Într-o glandă stimulată, de exemplu în glanda submaxilară, celulele îşi varsă secreţia în canale şi apoi absorb apa din lichidul extracelular înconjurător pentru a-şi reface volumul; aceasta are ca urmare o concentrare a lichidului extracelular, o creştere a presiunii sale osmotice şi un transfer de lichid din curentul sanguin prin peretele capilar în vederea

restabilirii echilibrului. Aceste mişcări ale apei duc la o formare mărită de limfă şi la un flux limfatic mărit.

Trebuie să recunoaştem însă că rezultatele experienţelor clasice nu au fost pe deplin confirmate de cercetările ulterioare şi unele din explicaţiile care păreau raţionale în acel timp nu mai sînt astăzi atît de convingătoare. Drinker şi Yoffey [3] au revizuit o serie de experienţe asupra fluxului limfatic din ficat, pancreas, glandele salivare şi rinichi în timpul activităţii, în comparaţie cu starea de repaus. În toate aceste cercetări, rezultatele au fost negative, neconcludente sau controversate.

Acţiunea „limfagogelor de primul ordin" a fost discutată înainte. Acestea sînt în esenţă toxice capilare, care acţionează prin creşterea permeabilităţii peretelui endotelial capilar. Heidenhain a descris şi „limfagoge de ordinul al doilea", de exemplu clorura de sodiu hipertonică şi glucoza hipertonică (50%). Cînd sînt injectate în curentul sanguin, aceste substanţe trec rapid prin peretele capilar în spaţiul extracelular, mărind presiunea sa osmotică; apoi apa părăseşte celulele ţesuturilor (spaţiul intracelular) în vederea restabilirii echilibrului, determinînd în felul acesta volumul de lichid din spaţiul extracelular. Deoarece acest spaţiu este drenat de vasele limfatice, rezultă un flux limfatic crescut. Efectul constă în redistribuirea apei, care se deplasează din spaţiul intracelular în spaţiul extracelular, ţesuturile devenind relativ deshidratate. Apa care este transferată în spaţiul extracelular ajunge eventual în curentul sanguin prin limfă şi este excretată. Fluxul limfatic se măreşte între timp foarte mult.

Corelaţii clinice. Edemul. Cînd fluxul limfatic drenează în mod inadecvat spaţiul extracelular, în spaţiile tisulare se acumulează o cantitate excesivă de lichid care devine vizibilă sub forma unui edem. Edemul poate lua naştere pe mai multe căi, care vor fi enumerate pe scurt în cele ce urmează.

1. Cînd presiunea capilară medie este mărită, filtrarea de lichid din capilare este crescută, iar echilibrul dintre filtrarea de la capătul arterial al capilarului şi absorbţia de la capătul venos este tulburat în favoarea filtrării în spaţiul extracelular. Dacă drenajul limfatic nu poate face faţă transsudaţiei mărite din capilare, lichidul se acumulează în spaţiul extracelular şi se formează un edem. Deoarece cauza cea mai obişnuită a unei creşteri a presiunii capilare medii o constituie creşterea presiunii venoase, iar cauza cea mai obişnuită a unei creşteri a presiunii venoase o constituie insuficienţa muşchiului cardiac, *edemul cardiac* este asociat cu insuficienţa cardiacă. Ajutat de gravitaţie, lichidul se acumulează în spaţiile extracelulare ale părţilor declive, de exemplu la glezne în ortostatism şi la spate şi regiunea sacrală în clinostatism. Acumulări de lichid pot fi găsite şi în cavitatea peritoneală (ascită), în cavităţile pleurale etc.

Orice obstrucţie mecanică a vaselor care vin dintr-o regiune, ca în cazul tumorilor sau al formării de cheaguri în lumenul unei vene (tromboză), determină creşterea presiunii venoase şi edemul local se formează în acelaşi fel. Obstrucţia venei-porte, care drenează intestinele, poate produce mari acumulări de lichid în cavitatea peritoneală.

2. O reducere a concentraţiei proteinelor plasmatice sub o anumită valoare critică (4,5—5,5 g/100 ml) are ca urmare apariţia unui edem, deoarece capacitatea de absorbţie a capilarelor la extremităţile lor venoase, care depinde de presiunea osmotică efectivă a proteinelor plasmatice, este diminuată. În acest caz filtraţia depăşeşte absorbţia, iar edemul tinde să se dezvolte în special în părţile declive. Cauzele principale ale scăderii concentraţiei proteinelor plasmatice sînt denutriţia, în care nu este asigurată sau nu este sintetizată în corp o cantitate suficientă de proteine, şi afecţiunile în care se pierd proteinele din corp pe căi anormale, de obicei prin hemoragii sau leziuni renale.

3. Orice factor care măreşte permeabilitatea capilară tinde să producă edeme. Atît căldura (edemul tropical), cît şi frigul (ca în cazul degerăturilor) acţionează în acest fel. O serie de toxice capilare, cum sînt sărurile metalelor

grele, toxinele anumitor bacterii şi substanţele asemănătoare histaminei eliberate în bolile inflamatoare şi în răspunsurile anafilactice, tind să producă edemul prin creşterea locală şi chiar generală a permeabilităţii capilare. Se crede că la apariţia edemului de denutriţie („edemul lagărelor de prizonieri") contribuie atît deficienţele vitaminice cît şi lezarea consecutivă a peretelui capilar.

4. Obstrucţia vaselor limfatice duce la edem, deşi comunicaţia dintre plexurile limfatice este atît de liberă la mamifer, încît este foarte greu să se producă o obstrucţie completă. Aceasta se poate totuşi întîmpla atunci cînd trunchiurile limfatice sînt blocate cu celule tumorale sau cu organisme ca filariile; o obstrucţie limfatică oarecare apare întotdeauna în procesele inflamatoare locale. Turgescenţa părţii inflamate se datorează în esenţă unei filtraţii crescute prin capilarele dilatate şi lezate, dar ea este agravată de obstrucţia limfatică locală.

5. Ingerarea de clorură de sodiu tinde să producă un edem generalizat sau cel puţin o reţenţie de apă, deoarece fiecare gram de clorură de sodiu necesită 100 ml de apă pentru a forma o soluţie izotonică. Această reţenţie apare în general în afecţiunile în care excreţia renală este deficitară.

Viteza de curgere a limfei. Cantitatea de limfă din circulaţie şi viteza sa de curgere nu sînt mari la mamifere în stări fiziologice, obişnuite. La cîine, fluxul limfatic de la inimă este de numai 0,005—0,025 ml/min. Nu există nici o legătură între viteza de curgere a limfei şi greutatea animalului sau greutatea inimii sale. Viteza de curgere a limfei în vasele limfatice ale labei de cîine este de aproximativ 0,06 ml/min. atunci cînd cîinele merge; cînd animalul este în repaus este foarte greu să se obţină o cantitate cît de mică de limfă. În canalul toracic viteza de curgere a limfei este de aproximativ 0,6 ml/min. la cîine şi 1,0—1,5 ml/min. la om (pe nemîncate).

Presiunea care poate fi înregistrată prin inserarea unei canule în vasele limfatice este extrem de variabilă. Ea este de 2—4 cm H_2O în vasele limfatice ale pielii, de 15 cm H_2O în canalul toracic şi în vasele limfatice ale inimii în activitate şi de 40 cm H_2O în vasele limfatice ale vilozităţilor intestinale. Din aceste cifre rezultă clar că circulaţia limfei la mamifer nu este rapidă. La amfibii, fluxul este mult mai puţin lent, deoarece sistemul limfatic posedă inimi limfatice care împing limfa de-a lungul vaselor limfatice mai mari.

Conţinutul celular al limfei. Numărul de celule pe mm^3 de limfă depinde în mare măsură de numărul de ganglioni limfatici prin care a trecut limfa. Limfa care drenează spaţiul extracelular în regiunile periferice şi care nu a trecut prin ganglioni conţine aproximativ 500 celule/mm^3, pe cînd limfa din canalul toracic şi din canalul limfatic drept, care a străbătut mulţi ganglioni, conţine aproximativ 40 000 de celule/mm^3, iar uneori de 3—4 ori mai mult.

Aproape toate celulele sînt limfocite, deşi uneori sînt prezente eozinofile şi mai rar monocite. Cîteva eritrocite pot fi găsite chiar şi în limfa periferică, în special în timpul activităţii: ele îşi croiesc drum prin peretele capilar în spaţiul extracelular şi de acolo, prin peretele vasului limfatic în vasele limfatice mai mici. Limfocitele provin din ganglionii limfatici şi din alte ţesuturi limfoide (de exemplu plăcile Peyer din intestin) şi probabil toate limfocitele curentului sanguin ajung în acesta prin vasele limfatice. După ligaturarea canalului tóracic şi a canalului limfatic drept, numărul limfocitelor din fluxul sanguin scade virtual la 0. La cîine pătrund în sînge prin aceste canale limfatice mari aproximativ 200 de milioane de limfocite/oră. Majoritatea limfocitelor rămîn în curentul sanguin mai pu-

ţin de o zi, soarta lor fiind sau dezintegrarea, sau eliminarea prin membranele mucoase ale tractului digestiv; unele însă trec prin pereţii capilari în spaţiul extracelular şi de acolo se întorc din nou în limfă.

Problema controversată a „leucocitozei digestive", căreia îi este consacrată o bogată literatură, este strîns legată de conţinutul celular al limfei. Există dovezi, oarecum nesigure, cu privire la faptul că ar exista o „revărsare" de ţesut limfoid intestinal în timpul alimentaţiei, în special dacă alimentele sînt bogate în proteine. Acest fapt, împreună cu fluxul mărit din canalele limfatice pornind de la tractul digestiv, duce la revărsarea unui număr mai mare de limfocite decît de obicei în fluxul sanguin şi la o „leucocitoză digestivă", în cursul căreia numărul de leucocite din sînge poate creşte de mai multe ori. Părerea generală este că la om nu se produce o astfel de creştere după ingerarea de alimente, însă există dovezi că acest fenomen apare la cîine şi la alte mamifere.

Ţesutul limfoid. La mamifere, ţesutul limfoid există sub forma unor mase de celule, în special limfocite, legate între ele printr-un cadru de sprijin alcătuit din celule reticulate, ţesut fibros şi elastic şi uneori fibre musculare obişnuite. Din punct de vedere anatomic, acesta poate fi împărţit în: ţesutul limfoid al ganglionilor limfatici, acela din mucoase, în special din tractul digestiv (amigdale, plăcile Peyer etc.) şi acela al splinei. Prin disecarea şi cîntărirea tuturor maselor identificabile de ţesut limfoid s-a apreciat că acestea reprezintă aproximativ 1% din greutatea corpului.

Limfa pătrunde în ganglionul limfatic tipic printr-o serie de vase limfatice aferente, care converg lîngă hil. Limfa trebuie să străbată o reţea de sinusoide mărginite de celule fagocitare şi divizate de un ţesut reticular. Această reţea acţionează ca o barieră mecanică în calea particulelor, avînd totodată o funcţie fagocitară. Rolul principal al ganglionului este deci acela de a acţiona ca un filtru pentru bacterii. Cu toate că această funcţie este exercitată în speţial cînd limfa este infectată, există unele date controversate după care o stare de „subinfecţie" ar exista chiar şi la omul sănătos, iar ganglionii limfatici ar filtra bacteriile care au pătruns în curentul limfatic prin mici „defecte fiziologice" ale pielii şi mucoaselor.

S-a sugerat că, în starea de sănătate, ţesutul limfoid ar avea şi alte funcţii şi este de altfel firesc ca unui ţesut care constituie o proporţie atît de mare din greutatea corpului să i se atribuie şi alte funcţii decît aceea de apărare împotriva bacteriilor invadante. Dintre celelalte funcţii se consideră ca făcînd parte: 1) metabolismul şi transportul de lipide şi proteine, 2) înmagazinarea vitaminelor, 3) producerea de hormoni şi antihormoni şi 4) distrugerea şi uneori producerea de eritrocite. Singura funcţie în privinţa căreia nu există nici o îndoială este producerea de limfocite iar White şi Dougherty au stabilit prezenţa în limfocite a unei proteine identice cu γ-globulina din ser. Anticorpi (globuline modificate) au fost de asemenea puşi în evidenţă în limfocitele obţinute de la animale imunizate. Ritmul de eliberare a globulinelor normale şi modificate din limfocite este influenţat de hormonii corticosuprarenali, a căror acţiune este dependentă de stimularea corticosuprarenalei prin hormonul adrenotrop hipofizar. Hormonii suprarenali produc o creştere a ritmului de dezintegrare a citoplasmei celulelor ţesutului limfoid, precum şi distrugerea unui mare număr de limfocite circulante.

BIBLIOGRAFIE

1. ANREP G. V. — *Studies on cardiovascular regulation*, Stanford, Stanford University Press, 1936.
2. CHAMBERS R. şi ZWEIFACH B. W. — *J. cell. comp. Physiol.*, 1940, *15* : 255.
3. DRINKER C. K. şi YOFFEY J. M. — *Lymphatics, lymph, and lymphoid tissue*, Cambridge, Harvard University Press, 1941.
4. KROGH A. — *The anatomy and physiology of capilaries*, ed. revăzută, New Haven, Yale University Press, 1929.
5. LANDIS E. M. — *Physiol. Rev.*, 1934, *14* : 404.
6. LEWIS T. — Capitolul al 5-lea în : *The blood vessels of the human skin and their responses*, London, Shaw & Sons, Ltd., 1927.
7. MOON V. H. — *Shock and related capillary phenomena*, New York, Toronto, and London, Oxford University Press, 1938.
8. ZWEIFACH B. W. — *Amer. J. Anat.*, 1936—1937, *60 :* 473.
9. ZWEIFACH B. W. — *Cold Spr. Harb. Symp. quant. Biol.*, 1940, *8* : 216.

Partea a VIII-a

Respiraţia

Capitolul al 35-lea

Anatomia şi fizica respiraţiei

Loren D. Carlson

Funcţia mecanică

Modificările de volum
Viteza fluxului
Presiunea
Presiunea intrapulmonară
Presiunea intratoracică
Pneumotoraxul
Relaţiile presiune-volum
Teste clinice

Lucrul mecanic respirator

Mişcările respiratorii
Inspiraţia
Contracţia diafragmei
Ridicarea coastelor
Expiraţia
Mişcările respiratorii accesorii
Mişcările respiratorii ale plămînului

Amestecul de gaze din plămîni

Spaţiul mort

Respiraţia artificială

Termenul de „respiraţie" se referă la schimburile gazoase dintre un organism şi mediul său înconjurător. Adevăratul scop al respiraţiei a fost demonstrat de Lavoisier (1777) după descoperirea de către J. Black (1757) a bioxidului de carbon în aerul expirat şi după descoperirea şi cercetarea de către J. Priestley (1774) a proprietăţilor oxigenului. Într-o celulă izolată, schimburile gazoase se pot realiza prin difuziune, însă în organismul uman complex sînt necesare două sisteme — sistemul respirator şi sistemul de transport al gazelor — pentru asigurarea unui aport suficient de oxigen şi pentru înlăturarea bioxidului de carbon din celule, pe măsură ce acesta se produce. Sistemul de transport al gazelor în corp este discutat în capitolul al 36-lea.

Sistemul respirator realizează schimburi de aer cu mediul înconjurător. O consecinţă necesară a acestor schimburi o constituie pierderea de apă prin evaporare şi pierderea de căldură. Sistemul respirator în stare de repaus poate asigura o aprovizionare cu oxigen într-o proporţie

de 200 ml/min., dar în cazul unor eforturi intense poate mări cantitatea pînă la 2 000 ml/minut sau chiar mai mult. Respiraţia la om poate fi considerată prin prisma subdiviziunilor funcţionale ale sistemului, iar testele clinice ale funcţiei respiratorii au ca scop stabilirea gradului de disfuncţie a fiecărei subdiviziuni într-o stare patologică. Aceste subdiviziuni sînt: 1) proprietăţile mecanice ale plămînilor şi ale cavităţii toracice şi

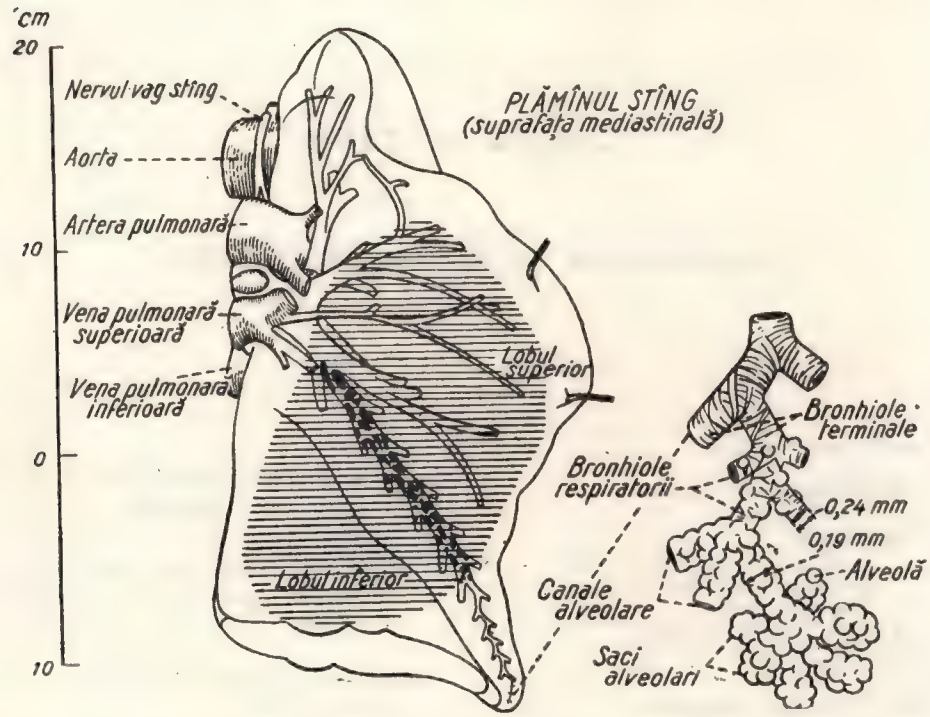


Fig. 454. — Reprezentarea plămînului stîng pentru a arăta suprafaţa mediastinală şi poziţia inimii (suprafaţa umbrită). Scara din stînga figurii indică distanţele aproximative faţă de nivelul cardiac. O bronhie ramificată este umbrită pentru a se arăta cartilajul. Schiţa mărită din dreapta arată structura alveolară şi dimensiunile părţilor mai mici. (Schiţa efectuată cu ajutorul dr. A. Boyden.)

2) mecanismele de amestecare şi de difuziune a gazelor în plămîni şi irigarea sanguină a plămînilor.

Din punct de vedere mecanic, plămînul este un sistem compus dintr-un ţesut elastic care este în legătură cu exteriorul prin căile respiratorii. Plămînii ocupă, împreună cu inima şi cu vasele mari, cavitatea toracică şi sînt fixaţi bine pe suprafeţele pleurale prin tensiunea superficială. Elasticitatea plămînilor dă naştere unei presiuni negative în spaţiul intratoracic. Deşi despre plămîni se discută deseori ca şi cum ar fi un balon sau nişte foale, mărimea şi structura tuburilor de distribuţie — traheea, bronhiile şi bronhiolele — şi intricările alveolelor terminale tre-

buie de asemenea luate în considerare în orice descriere exactă a funcţiei pulmonare (fig. 454).

O modificare a volumului de aer din plămîni este provocată de o modificare a volumului cavităţii toracelui. Această modificare poate fi realizată în parte prin diafragma musculară, care este legată posterior de vertebrele lombare şi coaste şi care se întinde anterior şi ventral ca

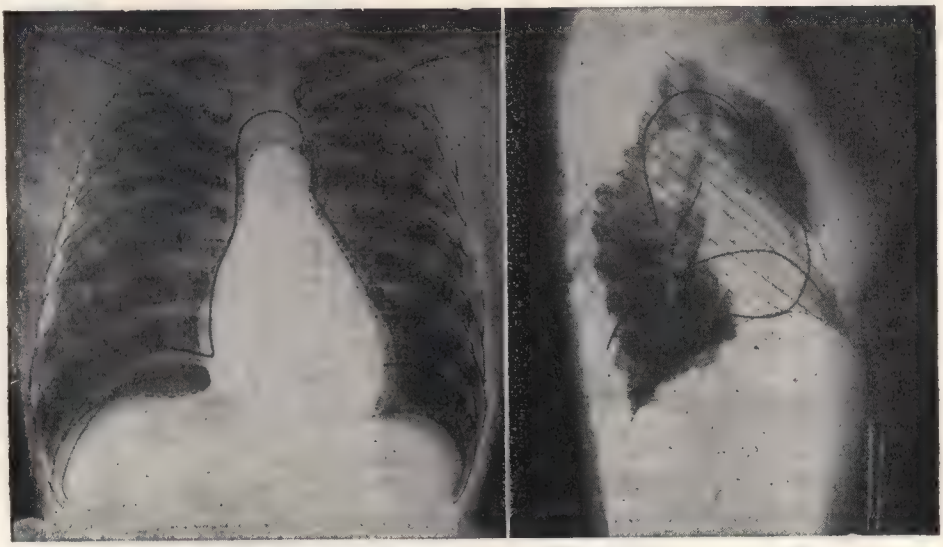


Fig. 455. — Stînga: radiografie posteroanterioară a toracelui în inspiraţie profundă şi în expiraţie profundă. Se observă schimbarea în poziţia diafragmei, poziţia coastelor, lărgimea spaţiilor intercostale şi conturul inimii. Opacitatea cîmpurilor pulmonare arată cantitatea de aer. *Dreapta:* radiografie laterală. Conturul inimii sub nivelul anterior al diafragmei; ficatul se ridică în această regiune. (Radiografiile efectuate de M. Figley, M. D.)

o foaie spre apendicele xifoid. În poziţia de repaus a toracelui, diafragma are forma unui dom datorită elasticităţii plămînilor şi / sau presiunii abdominale a viscerelor care sînt menţinute în poziţia lor normală de muşchii abdominali. Astfel, aceşti din urmă muşchi contribuie la mişcările respiratorii. Diafragma tinde să se aplatizeze o dată cu vîrsta, dar nu este lămurit dacă această aplatizare rezultă dintr-o pierdere a elasticităţii sau dintr-o descreştere a tonusului muscular abdominal. Diafragma este legată de pericard prin tendonul central, stabilind astfel o legătură cu conţinutul mediastinal. Ea nu se poate contracta după dorinţă [4].

Coastele sînt legate de vertebre în aşa fel încît, la adult, ridicarea lor măreşte volumul toracic iar procesul invers micşorează acest volum. Circumferinţa arcurilor costale creşte de la prima pînă la a şasea pereche de coaste. Ridicarea coastelor 1—5 măreşte dimensiunea antero-posterioară; ridicarea coastelor 6—10 contribuie şi la creşterea diametrului transvers. Contribuţii relative ale coastelor şi diafragmei la o inspiraţie profundă şi la o expiraţie profundă sînt ilustrate în fig. 455.

Funcţia mecanică

Proprietăţile mecanice ale acestui sistem sînt studiate prin măsurarea modificărilor de volum, a vitezei fluxului de gaz şi a modificării de presiune.

Modificările de volum. Modificările de volum sînt măsurate cu un spirometru, după cum se vede în principiu în fig. 456. În cazul unei respiraţii normale, inspiraţia, care porneşte din poziţia de repaus a toracelui, reprezintă un proces activ, urmat de o relaxare pasivă. Modificarea de

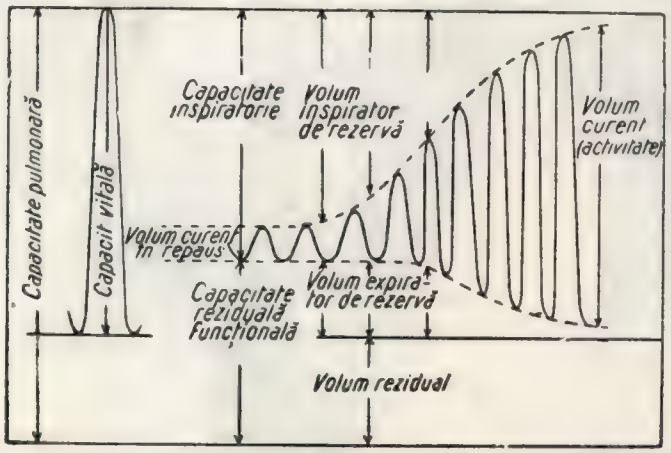


Fig. 456. — Relaţia dintre diferitele subdiviziuni ale aerului pulmonar. De notat că volumul curent reprezintă numai o fracţiune redusă din capacitatea pulmonară totală. (După *Fed. Proc.*, 1950, nr. 9, p. 602.)

volum reprezintă *volumul curent*. Volumul curent creşte în timpul activităţii musculare şi în anumite stări emoţionale. Dacă unei persoane normale sau unui bolnav i se cere să facă o inspiraţie maximă, volumul inspirat în plămîni reprezintă *capacitatea inspiratorie*. Diferenţa dintre volumul curent şi volumul inspirator maxim reprezintă *volumul inspirator de rezervă*. În mod similar, cantitatea maximă ce poate fi expirată după o expiraţie curentă reprezintă *volumul expirator de rezervă*. În timpul activităţii, volumul curent creşte în special pe seama volumului inspirator de rezervă. Suma capacităţii inspiratorii şi a volumului expirator de rezervă este *capacitatea vitală*. Efortul expirator maxim nu goleşte complet plămînii. Există un *volum rezidual*, care poate fi măsurat prin metode ce vor fi descrise mai jos. Capacitatea expiratorie de rezervă şi volumul rezidual reprezintă *capacitatea funcţională reziduală* (fig. 456).

Volumul pulmonar diferă în funcţie de mărimea corpului şi de sex. Valorile pot fi exprimate prin formule sau sub formă de tabele (tabelul 20; vezi de asemenea tabelul 21). *Minut-volumul* este produsul dintre volumul curent şi frecvenţa respiratorie.

Volumele pulmonare statice oferă indici ai funcţiei *existente*, dar descrierea modificărilor de presiune şi ale fluxului de gaz adaugă date în plus pentru cunoaşterea mecanicii pulmonare.

Viteza fluxului. Vitezele instantanee ale fluxului de aer spre interiorul şi spre exteriorul plămînilor sînt măsurate cu ajutorul unor fluxmetre şi sînt de asemenea stabilite pe baza volumului expirat într-o unitate de timp sau pe baza pantei curbelor de inspiraţie şi expiraţie. Prin-

Tabelul 20

Volumele pulmonare (BTPS)*

Capacitatea inspiratorie	3 600 ml
Volumul expirator de rezervă	1 200 ml
Capacitatea vitală	4 800 ml
Volumul rezidual (VR)	1 200 ml
Capacitatea funcţională reziduală	2 400 ml
Capacitatea pulmonară totală (CPT)	6 000 ml
VR/CPT × 100	20%

* După Comroe şi colab., *The lung. Clinical physiology and pulmonary function tests*, Chicago, Yearbook publishers, 1955.

cipiul tuturor fluxmetrelor este în esenţă identic, deşi există multe tipuri. Aerul respirat trece printr-o rezistenţă care variază în raport cu fluxul, preferabil liniar. Această rezistenţă poate fi creată cu ajutorul unui mare număr de orificii mici, ca în cazul ecranului Monel cu 400 de orificii, sau cu ajutorul unei serii de tuburi capilare sau al unei serii de cilindri concentrici. Rezistenţa opusă fluxului trebuie să fie mică; este recomandabilă o rezistenţă sub 2,5 cm la 100 l/min. Fluxmetrele de tipul celor cu orificii nu dau rezultate bune, deoarece rezistenţa nu este liniară cu fluxul, ci creşte rapid în cazul unor viteze mari ale fluxului.

Într-o inspiraţie sau expiraţie normală, viteza fluxului creşte de la zero la o valoare maximă care poate fi apreciată cu aproximaţie în l/min., prin înmulţirea minut-volumului cu 2,5. O tulburare a fluxului măreşte activitatea respiratorie şi reduce volumul curent. O dereglare a vitezei este rezultatul unei creşteri a rezistenţei sau al unei slăbiri a muşchilor respiratori. Viteza poate fi influenţată de un volum toracic redus, dacă testul necesită inspirarea sau expirarea unui volum mare. Rezistenţa crescută este de obicei manifestă în timpul expiraţiei.

Vitezele mari sînt utilizate pentru eliberarea căilor respiratorii, ca în cazul tusei. Aceste viteze pot fi pînă la 500 l/min.

Presiunea. Referindu-ne la modificările de presiune în timpul respiraţiei, trebuie să ţinem seama de deosebirea dintre presiunea din exteriorul plămînilor şi presiunea din interiorul acestora. Presiunea din cavitatea toracică în afara plămînilor este denumită *presiune intratoracică.* Aceasta este presiunea exercitată asupra inimii, a vaselor mari, a canalului toracic, a esofagului şi a limfei intrapleurale [24]. Presiunea din interiorul plămînilor şi din căile respiratorii este denumită *presiune intrapulmonară.* Această presiune depăşeşte totdeauna presiunea intratoracică cu o cantitate egală cu forţa elastică a plămînilor.

Presiunea intrapulmonară. Căile respiratorii şi alveolele pulmonare comunică liber cu aerul din exterior; în consecinţă, în fiecare poziţie de repaus, fie la sfîrşitul expiraţiei, fie la sfîrşitul inspiraţiei, presiunea din aceste cavităţi este egală cu presiunea atmosferică. În timpul actului de

inspirație — adică în timpul influxului de aer — presiunea intrapulmonară scade temporar sub presiunea atmosferică. Gradul acestei scăderi este, desigur, în funcție de rapiditatea și amplitudinea mișcării inspiratorii și de mărimea deschiderii spre interior. În cazul unei constricții anormale a căilor respiratorii, scăderea presiunii în timpul inspirației se va accentua în mod corespunzător în porțiunile de sub nivelul constricției, așa cum se întîmplă în astmul bronșic sau în edemul glotei sau în guturai. În condiții normale, scăderea presiunii intrapulmonare în timpul unei inspirații liniștite nu este mare, ci numai de 2—3 mm Hg.

La sfîrșitul inspirației, presiunea se ridică din nou pînă la nivelul celei atmosferice. În timpul expirației, reculul elastic al peretelui toracic este destul de rapid pentru a comprima în oarecare măsură aerul în timpul expulziei acestuia. Rezultatul este o creștere ușoară, dar temporară, a presiunii pînă la aproximativ 3 mm Hg deasupra presiunii atmosferice. Modificări de presiune intrapulmonară mult mai mari decît acestea pot fi obținute dacă glota este strîns închisă în timpul încercării de inspirație și expirație. În astfel de condiții, mișcări inspiratorii viguroase pot determina scăderea presiunii la 30—80 mm Hg sub presiunea atmosferică, în timp ce mișcări expiratorii puternice pot în mod similar mări presiunea pînă la 60—100 mm Hg deasupra celei atmosferice.

Bronhiile mai mici sînt prevăzute cu un strat muscular distinct, iar contracția acestor mușchi poate în mare măsură modifica rezistența față de mișcarea aerului. Funcția lor exactă în ciclul respirator normal este necunoscută [21]. Ei sînt reglați de sistemul nervos autonom și se pot relaxa ritmic o dată cu inspirația, permițînd o pătrundere mai ușoară a aerului pînă în ultimii saci de aer. Se consideră că acești mușchi se contractă puternic în timpul acceselor de astm, iar modificările de presiune ale aerului alveolar trebuie să fie mult mai mari decît valoarea normală. Adrenalina este utilă în accesele de astm, deoarece poate determina relaxarea musculaturii bronhiolelor, astfel încît alveolele pot fi ventilate cu mai multă ușurință.

Presiunea intratoracică. La făt, plămînii sînt compacți și ocupă întregul spațiu din cavitatea toracică care nu este ocupat de alte organe. Mișcările inspiratorii ale diafragmei la naștere măresc ușor volumul toracic și aerul pătrunde în plămîni; măsurători atente efectuate de Hermann [19] arată că în acest timp există în torace numai presiuni ușor subatmosferice. Presiunea subatmosferică de aproximativ 4 mm Hg constatată la adulți [7] se dezvoltă desigur progresiv și trebuie să crească, deoarece toracele își mărește volumul mai rapid și în mai mare măsură decît plămînii. Pentru a umple cavitatea toracică, plămînii se dilată progresiv. Plămînii sînt continuu îndepărtați de cușca toracică cu o forță care variază în raport cu mișcările inspiratorii [5]. Limfa intrapleurală este sub tensiune și, ca toate lichidele, posedă o forță considerabilă (forță de atracție intermoleculară); aceasta este capabilă să mențină plămînii în expansiune chiar și în timpul celor mai mari stressuri fiziologice posibile. Plămînul în expansiune este protejat în condiții normale împotriva oricărui pericol de a reveni la starea fetală de consolidare. La sfîrșitul unei expirații forțate, plămînii se află încă într-o ușoară extensie; o tensiune apreciabilă, deși mai redusă, există încă în spațiul intrapleural.

Relațiile între presiunea atmosferică, cea intrapulmonară și cea intratoracică în timpul unui ciclu respirator normal sînt ilustrate în fig. 457.

Diferența dintre presiunea intrapulmonară și cea intratoracică este o măsură nu numai a forței elastice a plămînilor, dar și a tensiunii exercitate de limfa intrapleurală. Variațiile mari ale presiunii intratoracice pot influența considerabil inima și circulația. Venele mari și inima dreaptă sînt structuri cu pereții subțiri și, fiind situate în spațiul mediastinal, sînt supuse tuturor variațiilor presiunii intratoracice. Întoarcerea venoasă nu poate rămîne constantă în timpul ciclului respirator, iar frecvența car-

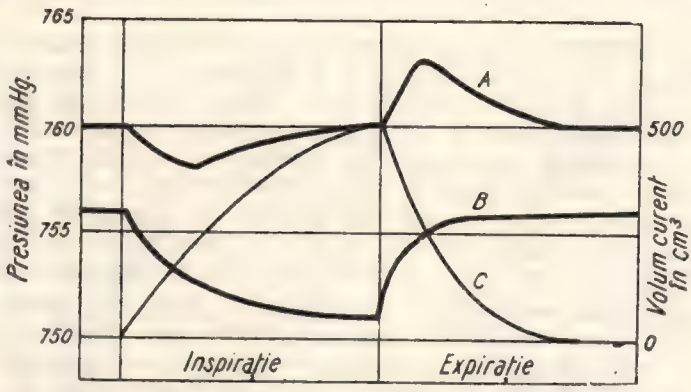


Fig. 457. — Diagramă ilustrînd relațiile dintre presiunea intrapulmonară (A), presiunea intratoracică (B) și volumul curent de aer (C). La sfîrșitul inspirației și expirației, presiunea intrapulmonară este egală cu presiunea atmosferică externă (în acest caz 760 mm Hg). Diferența dintre presiunea intrapulmonară și cea intratoracică este o măsură a forței elastice a plămînilor, precum și a tensiunii exercitate de limfa intrapleurală.

diacă și presiunea sanguină trebuie să se modifice în mod corespunzător. Gradul variațiilor de frecvență și presiune este în mare măsură determinat de sensibilitatea mecanismelor cardiovasculare de reglare reflexă ale individului respectiv.

Aceste corelații dintre aparatul respirator și cel cardiovascular stau la baza unui procedeu simplu, testul Flack [11], utilizat ca un test de eficiență. Subiectul suflă cît mai mult timp posibil într-un manometru cu mercur, cu o forță egală cu 40 mm Hg. Testul determină atît capacitatea sa de reținere a respirației, cît și capacitatea sistemului său vascular de a menține o întoarcere venoasă adecvată în condițiile unei presiuni intratoracice ridicate. Se pot obține date cu privire la starea fizică și psihologică a persoanei respective prin înregistrarea atentă a frecvenței pulsului, a variațiilor de presiune și a comportamentului respirației după scăderea presiunii.

Pneumotoraxul. Cînd cavitatea pleurală este deschisă printr-un mijloc oarecare, aerul pătrunde în interior și determină o retracție a plămînului respectiv. Această stare este denumită pneumotorax [17]. Aerul poate pătrunde în spațiul pleural printr-o plagă prin armă de foc sau cuțit a toracelui sau printr-un defect al învelișului pleural al plămînului, ca după ruptura unui tubercul în tuberculoza pulmonară. În acest ultim caz, desigur, aerul pătrunde din alveolele pulmonare. Din considerațiile asupra

mecanicii expansiunii pulmonare, discutate mai sus, reiese în mod evident că un volum distensibil de aer din pleură poate împiedica în mare măsură ventilaţia normală a plămînilor. Dacă o deschizătură exterioară mare spre spaţiul pleural este menţinută mai mult timp, se poate produce o colabare completă a plămînilor. Dacă plaga este închisă, gradul de influenţare a ventilaţiei este în funcţie de volumul pungii de aer [8]. Indiferent de gradul pneumotoraxului, presiunea intratoracică creşte şi, întrucît mediastinul nu este rigid, el este deplasat din regiunea în care a pătruns aerul.

În vecinătatea pneumotoraxului se poate produce colabarea unei regiuni mai mult sau mai puţin întinse a plămînului, iar cantitatea mică de aer ce rămîne în alveolele afectate va fi rapid absorbită de sîngele circulant, rezultatul final fiind o stare de densificare locală sau expansiunea incompletă, cunoscută sub numele de *atelectazie.* (Aceeaşi stare de densificare locală se poate produce de asemenea dacă, dintr-un motiv oarecare, canalele alveolare sau bronhiolele sînt blocate pe o anumită perioadă.) La om, pneumotoraxul apare cel mai frecvent în cazurile în care pleura viscerală este atît de erodată în urma unei boli, încît se formează orificii.

Pneumotoraxul este utilizat din punct de vedere terapeutic pentru a reduce amplitudinea mişcărilor respiratorii ale unui plămîn bolnav. Cantităţi determinate de aer sînt introduse în pleură, producîndu-se astfel colapsul parţial al plămînului infectat. Vindecarea se obţine în general în urma repausului pulmonar. Aerul injectat în pneumotoraxul închis este absorbit încet de sîngele circulant, producîndu-se din nou expansiunea plămînului pe măsură ce are loc absorbţia. Pentru a menţine pneumotoraxul o anumită perioadă, trebuie injectat aer la fiecare cîteva zile.

Relaţiile presiune-volum. Cunoaşterea relaţiilor presiune-volum din plămînul uman permite o mai bună înţelegere a mecanicii respiratorii. Unele din aceste relaţii sînt arătate în fig. 458, care prezintă rezultatele a două experienţe. În prima din acestea, gradul de expansiune pulmonară a fost măsurat cu ajutorul unui spirometru şi exprimat ca un procent al capacităţii vitale; o inspiraţie completă reprezintă 100% din capacitatea vitală, iar o expiraţie completă 0%. Apoi, la diferite grade de expansiune pulmonară, i s-a cerut subiectului să se relaxeze complet, cu glota deschisă, în timp ce nasul a fost pensat, iar gura conectată cu un tub pus în legătură cu un manometru cu mercur. Presiunea astfel înregistrată reprezintă presiunea de relaxare, Pr. (Presiunile inspiratorii şi expiratorii maxime pot fi obţinute printr-un efort maxim.) După cum se va arăta mai tîrziu, Pr este în funcţie de complianţa pulmonară.

În cealaltă experienţă, ale cărei date au fost arătate în fig. 458, subiectul a respirat normal într-un respirator Drinker. Presiunea din respirator a fost reglată la diferite niveluri şi la fiecare presiune subiectul a efectuat manevra pentru capacitatea vitală (vezi fig. 456). Volumul curent a fost înregistrat ca un procentaj al capacităţii vitale. Este important că aceste valori se depărtează de Pr, deoarece ele indică participarea muşchilor respiratori cînd există tendinţa de mărire sau micşorare a volumului pulmonar.

În afară de aceasta, fig. 458 ilustrează modul cum diferitele volume pulmonare se modifică în timpul respiraţiei sub presiune, un procedeu terapeutic folosit în respiraţia artificială şi ameliorarea dispneei astmaticilor. Pe baza

curbelor volumului curent şi a curbei presiunii de relaxare poate fi apreciat lucrul mecanic respirator. Suprafaţa GHV_r reprezintă travaliul elastic necesar pentru inhalarea a 500 ml aer, dacă inspiraţia se începe din poziţia medie sau de la volumul de relaxare (V_r). Acest lucru este efectuat de muşchii inspiratori şi reprezintă 1,8 kg/cm. Dacă se foloseşte respiraţia cu presiune pozitivă la 30 cm H_2O, travaliul elastic este efectuat de muşchii expiratori şi este mult mai mare: aproximativ 10 kg/cm. Este interesant că, dacă o jumătate din lucrul mecanic este de natură inspiratorie, iar jumătatea cealaltă expiratorie, lucrul mecanic minim pentru o respiraţie normală este realizat la o presiune

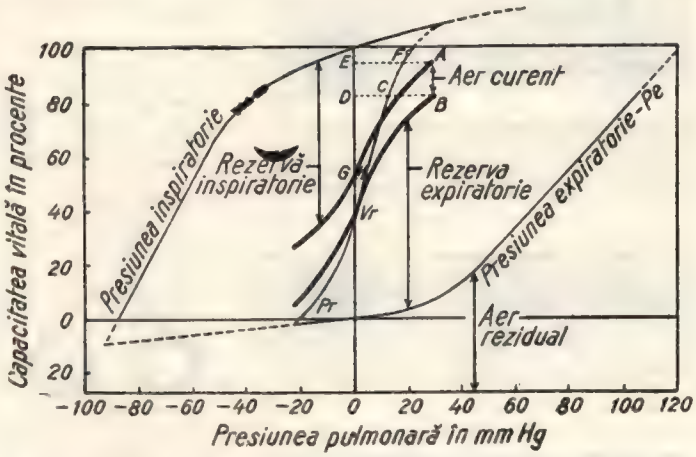


Fig. 458. — Diagramă reprezentînd relaţiile presiune-volum ale plămînului, cuprinzînd şi curbele de aer curent şi presiunea de relaxare (P_r). Suprafaţele *GHVr* şi *FABC* reprezintă travaliul elastic al respiraţiei la o presiune normală şi la o presiune pozitivă de 30 mm Hg; *Vr* este volumul de relaxare sau volumul în poziţia de repaus a toracelui. (După Rahn şi colab., *Amer. J. physiol.*, 1946, *146*: 161.)

pozitivă de aproximativ 3,5 mm Hg, deşi avantajul faţă de condiţiile normale este foarte redus.

Teste clinice. Determinarea funcţiei pulmonare include măsurarea volumelor pulmonare statice în modul descris. Acordînd atenţie naturii curbelor şi observînd subiectul în timpul testului, obţinem informaţii suplimentare cu privire la funcţie. Fig. 459 prezintă curbele obţinute de la un subiect normal şi de la bolnavi cu fibroză pulmonară, astm şi emfizem; hîrtia spirometrului înregistrator s-a mişcat suficient de rapid pentru a arăta diferenţe ale vitezei fluxului, ca şi ale volumului prin modificări ale pantei liniei ce indică volumul. În special trebuie comparată viteza în timpul unei expiraţii complete şi al unei inspiraţii complete. La bolnavul cu fibroză, modificarea volumului nu a fost însoţită de o modificare a vitezei fluxului. La bolnavul cu emfizem, modificarea vitezei fluxului a fost deosebit de accentuată în timpul expiraţiei.

Tendinţa la tulburarea expiraţiei prin modificarea vitezei fluxului, care reflectă o rezistenţă neobişnuită, a constituit baza a două probe func-

ţionale pulmonare. Una dintre acestea, *capacitatea vitală măsurată în timp*, determină în practică volumul expirat într-o jumătate de secundă sau într-o secundă. Această metodă a fost elaborată şi verificată de Gaensler [12].

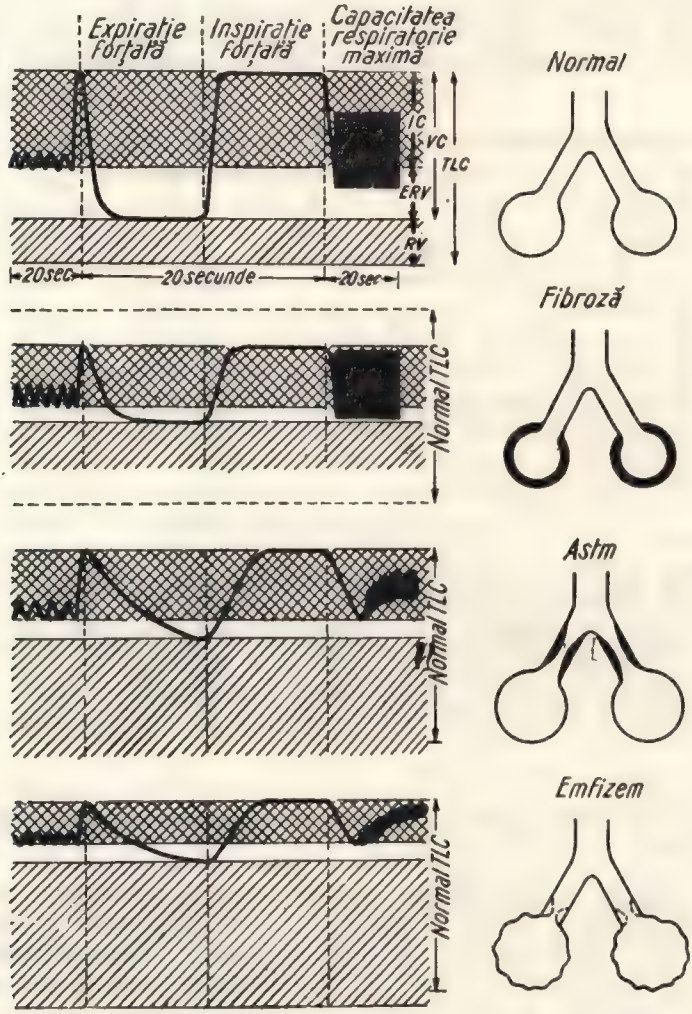


Fig. 459. — Diagrame schematice ale volumelor şi capacităţilor pulmonare normale în comparaţie cu modificări restrictive (fibroză) şi obstructive (astm şi emfizem). De remarcat poziţia volumului curent faţă de capacitatea vitală, fluxul expirator maxim şi forma şi poziţia manevrei capacităţii respiratorii maxime. (După Comroe şi colab., *The lung. Clinical physiology and pulmonary function test, Chicago,* Yearbook publishers, 1955.*

* IC = capacitatea inspiratorie; VC = capacitatea vitală; TLC = capacitatea pulmonară totală; ERV = volumul expirator de rezervă; RV = volumul rezidual. (N. trad.)

O a doua metodă comportă măsurarea *fluxului instantaneu maxim*, adică viteza cu care aerul expirat trece printr-un fluxmetru; este înregistrată din moment în moment în tot decursul expirației [15].

Tabelul 21

Formule utilizate pentru calcularea valorilor normale ale testelor funcționale pulmonare

Test	*Subiect*	*Formulă*
Capacitatea vitală	bărbat adult	[27,63 − (0,112 × vîrstă)] × înălțimea în cm × 10^{-3}
	femeie adultă	[21,73 − (0,101 × vîrstă)] × înălțimea în cm × 10^{-3}
Capacitatea pulmonară totală	16—34 de ani b sau f	(Capacitatea vitală în litri)/0,8
	35—49 de ani b sau f	(Capacitatea vitală în litri)/0,766
	50—69 de ani b sau f	(Capacitatea vitală în litri)/0,692
Capacitate respiratorie maximă	bărbat adult	[86,5 − (0,522 × vîrstă)] × suprafața corpului în m^2
	femeie adultă	[71,3 − (0,474 × vîrstă)] × suprafața corpului în m^2.

O probă funcțională pulmonară care s-a impus este *capacitatea respiratorie maximă*. Acest test îmbină parametrii de flux și volum într-o măsurare a volumului maxim care poate fi respirat în decurs de 15 secunde. Bolnavul este instruit să respire cît mai adînc și rapid posibil. Valorile normale ale acestui test au fost stabilite sub formă de tabele și formule (tabelul 21). Fig. 459 arată schematic influența tulburărilor restrictive și obstructive asupra fluxului expirator și a capacității respiratorii maxime.

Testele de mai sus oferă măsurători adecvate pentru a putea diagnostica disfuncții manifeste; cînd însă tulburarea este discretă, rezultatele acestor teste sînt uneori echivoce. Testele pot fi influențate de mișcare și de modul în care sînt aplicate bolnavului — de exemplu în clinostatism, în poziție șezîndă sau în ortostatism. Trebuie urmărit ca diferitele unități să fie exprimate în termeni comparabili.

Lucrul mecanic respirator

O trecere în revistă a proprietăților mecanice prezentate schematic în fig. 460 va scoate în evidență principiile pe care le-am enunțat și va permite discutarea problemei lucrului mecanic respirator. Volumul pulmo-

nar se modifică paralel cu variaţiile presiunii intratoracice. Măsura în care presiunea intratoracică se modifică paralel cu o modificare a volumului pulmonar se numeşte *complianţă*. Valoarea normală este de 0,1 l/cm H_2O pentru plămîn. Gradul în care modificările volumului pulmonar urmează modificările presiunii intrapleurale se măsoară în momentul în care nu intră aer în plămîni sau cînd presiunea intrapulmonară este egală

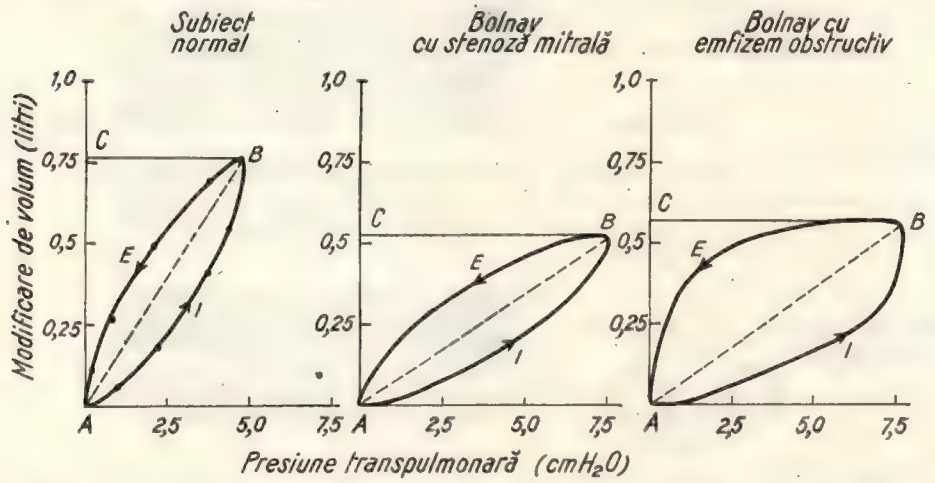


Fig. 460. — Diagrama volum-presiune ilustrînd componentele lucrului mecanic. Linia punctată *AB* — complianţa pulmonară. Suprafaţa triunghiului *ABC* — lucrul mecanic. Linia groasă — modificarea de presiune pentru o singură respiraţie, pe parcursul *I* pentru inspiraţie, iar pe parcursul *E* pentru expiraţie. Lucrul mecanic real este reprezentat de suprafaţa A→I→BC. O formare simplă de lucru mecanic împotriva elastanţei (1/complianţă) la omul normal este de 0,5 (0,75 litri × 5 cm). Pentru lucrul mecanic total, factorul 0,5 devine 0,7, pentru a se obţine o valoare aproximativă, şi se utilizează o presiune transpulmonară maximă. Modificările de complianţă şi rezistenţă faţă de fluxul de aer sînt ilustrate în diagramele bolnavilor cu stenoză mitrală şi emfizem obstructiv. (După *Cardiopulmon. Facts.*, 1959, 2 (2) : 1.)

cu presiunea atmosferică. Fluxul de aer în plămîni are loc în momentul cînd există o diferenţă de presiune, iar măsurarea vitezei acestui flux şi a diferenţei de presiune determină valoarea rezistenţei faţă de flux. În fig. 460, proprietăţile mecanice normale ale plămînilor sînt comparate cu acelea de flux şi cu acelea dintr-un sistem în care este mărită complianţa. Datele din fig. 460 ilustrează de asemenea modificările măsurate la bolnavi în clinică.

Lucrul mecanic respirator este în mod normal determinat de trei factori — forţe elastice, densitatea aerului şi turbulenţa aerului [25], dar el poate fi stabilit în mod simplu pe baza formulei lucrului mecanic care este egal cu forţa înmulţită cu distanţa sau presiunea înmulţită cu volumul. Astfel, în diagrama din fig. 460, lucrul mecanic necesar pentru inhalarea unică a unei cantităţi de 750 ml în cazul unui aparat respirator normal este de 0,750 litri × 4,75 cm H_2O : 2, sau aproximativ 1,8 kg/cm. În cel de-al doilea exemplu, creşterea lucrului mecanic este necesară în special pentru învingerea rezistenţei. În cel de al treilea, este necesar un lu-

cru mecanic suplimentar pentru a compensa complianţa micşorată. Categoriile de modificări produse de fiecare din aceşti doi factori au fost denumite *deficienţă obstructivă,* respectiv *deficienţă restrictivă.* Fig. 461 prezintă lucrul mecanic respirator în legătură cu frecvenţa respiratorie şi demonstrează că adaptarea volumului curent şi a frecvenţei respiratorii pare să fie în funcţie de lucrul mecanic respirator.

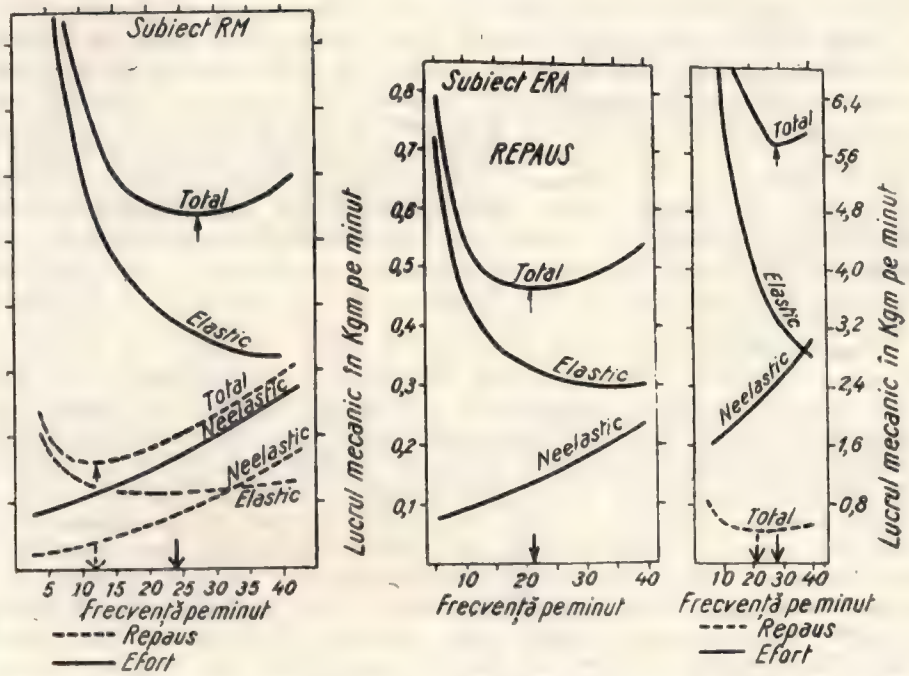


Fig. 461. — Diagrame reprezentînd lucrul mecanic ventilator al plămînilor în repaus şi în timpul unui efort la o persoană normală (stînga) şi la un bolnav cu stenoză mitrală (cele două reprezentări din dreapta). Săgeţile subţiri din dreptul curbelor lucrului mecanic total indică frecvenţa la care este necesar lucrul mecanic respirator minim. Săgeţile groase de la partea inferioară a diagramelor arată frecvenţa reală a respiraţiei *. (După Christie, *Proc. R. Soc. Med.*, 1953, *46* : 381.)

Mişcările respiratorii. Frecvenţa şi amplitudinea mişcărilor respiratorii variază foarte mult. Frecvenţe scăzute pînă la 3 respiraţii/min. au fost observate la persoane sănătoase. Se consideră însă că frecvenţa normală la un individ în repaus este de 16 respiraţii/min. În timpul unei respiraţii forţate sau dificile, frecvenţa poate creşte apreciabil. Volumul de aer inhalat într-o singură respiraţie, volumul curent, variază de asemenea

* Lucrul mecanic împotriva rezistenţei elastice este egal cu 0,5 (P_{el} V). Pentru lucrul mecanic total al rezistenţei şi elastanţei, presiunea maximă este atinsă în timpul fluxului. Se poate obţine o valoare aproximativă a lucrului mecanic, utilizînd în locul valorii 0,5 factorul numeric 0,7 cînd P_{max}/P_{el} este mai mare decît 0,75 şi factorul 0,8, cînd P_{max}/P_{el} este mai mic decît 0,75 (McIlory şi Eldridge, *Clin. Sci.*, 1956, *15* : 329.)

în limite foarte mari, media la omul în repaus fiind de aproximativ 500 ml. Se pot obține înregistrări cantitative foarte bune ale mișcărilor respiratorii cu ajutorul unui aparat pentru metabolismul bazal, un spirometru. Înregistrarea, care este un grafic al volumului ca o funcție a timpului, se numește *spirogramă.*

De obicei nu sîntem conștienți de actul respirator și o astfel de respirație efectuată fără un efort evident se numește *eupnee.* În schimb, o respirație dificilă sau forțată este cunoscută sub numele de *dispnee* [27]. Nu se poate face o delimitare riguroasă între aceste două tipuri de mișcări respiratorii. Există multe grade de dispnee și, fără îndoială, în respirația liniștită, frecvența și amplitudinea mișcării pot crește considerabil înainte ca respirația să devină net dispneică. Dispneea care apare în repaus sau după un efort ușor reprezintă o stare anormală și indică deseori o condiție patologică [6, 23]. Bolnavii cu cardiopatii, diabet netratat, nefrită sau anemie, de exemplu, devin ușor dispneici. Alți termeni obișnuiți care se referă la modificări ale tipului de respirație sînt *apneea,* încetarea respirației; *hiperpneea,* creșterea amplitudinii respirației; și *polipneea,* creșterea frecvenței respiratorii. Dispneea este în legătură cu fracțiunea capacității respiratorii maxime folosite [2] și cu lucrul mecanic respirator [22].

Inspirația. Volumul toracelui poate fi mărit pe două căi. Diafragma se poate contracta, mărind efectiv dimensiunile craniocaudale ale toracelui; această modalitate respiratorie este denumită respirație abdominală, deoarece mișcările pereților abdominali sînt elemente concomitente necesare. A doua cale o constituie ridicarea coastelor, pentru a mări suprafața secțiunii transversale a toracelui, modalitate denumită în mod adecvat *costală.* Ambele modalități satisfac necesitățile respiratorii ale eupneei și ale unui efort ușor. La omul normal însă ambele modalități sînt operative în orice moment și sînt coordonate eficient pentru a satisface cerințele respiratorii mărite în cazul unui efort intens. În tot timpul vieții, diafragma este probabil principalul mușchi care contribuie la inspirație, iar modificările dimensionale rezultînd din mișcările sale explică partea cea mai mare a volumului total de aer inspirat în timpul eupneei.

Contracția diafragmei. În starea de relaxare, partea dreaptă și cea stîngă a diafragmei sînt ridicate deasupra tendonului central, datorită presiunii exercitate de conținutul abdominal; în starea de contracție, aceste arcuri se turtesc (fig. 462), iar viscerele abdominale deplasate se adaptează situației prin relaxarea simultană a musculaturii abdominale și proeminarea pereților abdominali. În cazul eupneei există o mișcare redusă a tendonului central, dar în inspirația forțată inima poate fi trasă în jos, iar coastele inferioare pot fi împinse într-o oarecare măsură spre interior. Mișcarea coastelor inferioare este contrabalansată în parte de o creștere a presiunii abdominale, iar în parte de contracția mușchiului pătrat lombar și a mușchiului dințat posteroinferior. Mișcarea diafragmei ca un întreg datorită planului inserțiilor sale, se efectuează în măsură aproape egală înainte și în jos și este foarte eficientă în ventilația lobilor pulmonari inferiori. Diafragma este inervată de fiecare parte de un nerv frenic; secțiunea transversală a unui nerv frenic paralizează jumătatea respectivă a diafragmei.

Ridicarea coastelor. În eupnee, prima coastă și manubriul sternal sînt fixe; în dispnee, ele se ridică prin contracția sternocleidomastoidianului, scalenilor și micului pectoral. Celelalte coaste sînt deplasate spre

prima coastă în timpul inspirației prin contracția mușchilor intercostali externi, care se întind de la marginea inferioară a unei coaste pînă la marginea superioară a coastei subiacente. Cînd acești mușchi se contractă, coastele se ridică, formînd unghiuri aproape drepte față de coloana vertebrală (fig. 463). Bronk și Ferguson [3] au stabilit funcția inspi-

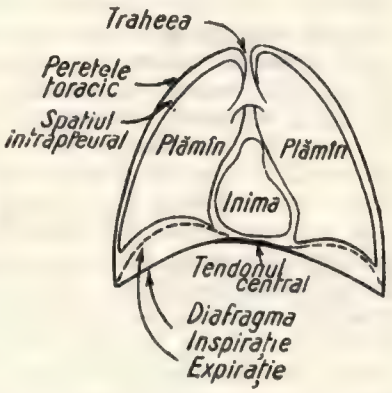


Fig. 462. — Poziția relativă a diafragmei la sfîrșitul unei inspirații și expirații normale. În timpul respirației liniștite, poziția tendonului central nu se modifică decît puțin; în inspirația forțată acesta coboară, trăgînd în jos inima și alte viscere.

ratorie a mușchilor intercostali externi și a porțiunii intercartilaginoase a mușchilor intercostali interni, prin observații efectuate asupra activității electrice a nervilor motori care inervează acești mușchi. Curenții de ac-

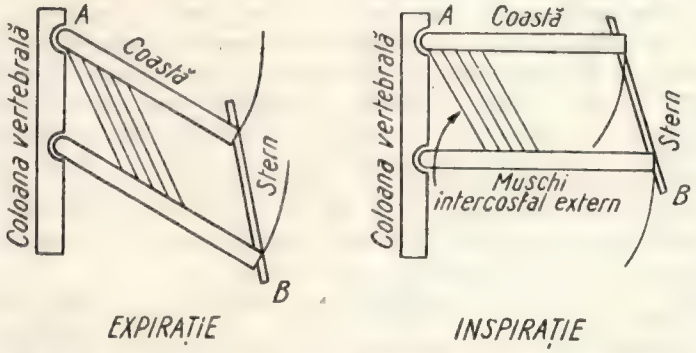


Fig. 463. — Schemă arătînd felul în care funcționează primele 5 coaste pentru a mări diametrul anteroposterior al toracelui în timpul inspirației. Arcurile costale succesive cresc în lungime și, pe măsură ce coastele se ridică, diametrul anteroposterior al pieptului crește efectiv. De notat că punctele *A* și *B* sînt mai apropiate unul de celălalt, cînd coastele sînt ridicate. Inserțiile mușchilor intercostali externi sînt în așa fel situate, încît tind să micșoreze distanța *A—B* cînd mușchii se contractă.

țiune din nervii respectivi s-au produs în mod sincron cu contracția diafragmei. Alți mușchi acționează de asemenea în vederea ridicării coastelor și de aceea sînt considerați mușchi inspiratori [13, 14]. Aceștia sînt ridicătorii

coastelor şi dinţatul posterosuperior, care pornesc în jos de la coloana vertebrală spre coaste.

Expiraţia. Volumul toracelui poate fi micşorat în mai multe feluri: toracele poate reveni în mod pasiv din starea de expansiune, în virtutea forţelor elastice ale plămînilor şi toracelui; porţiunea toracică transversală şi porţiunea interosoasă a muşchilor intercostali interni se contractă, coborînd coastele [1] sau muşchii peretelui abdominal se pot contracta, împingînd diafragma în sus spre torace. În timpul eupneei, expiraţia este în mare măsură pasivă şi numai în timpul unei respiraţii viguroase intră în acţiune muşchii expiratori. Principalii muşchi ai expiraţiei sînt oblicul intern şi extern şi dreptul şi transversul peretelui abdominal. Cînd aceştia se contractă, presiunea din cavitatea abdominală creşte. Dacă glota este deschisă, presiunea abdominală crescută împinge diafragma în torace şi aerul este expulzat din plămîni. Dacă glota este complet închisă, nu poate ieşi aer, iar presiunea abdominală mărită influenţează în special organele pelviene, un efect care se obţine în timpul micţiunii, defecaţiei şi naşterii. Participarea muşchilor expiratori în timpul unei respiraţii viguroase face posibilă creşterea atît a amplitudinii, cît şi a frecvenţei mişcărilor respiratorii. Expiraţia forţată nu numai că accelerează faza expiratorie, dar reduce şi volumul toracic sub nivelul normal, astfel încît o cantitate mai mare de aer pe respiraţie este expulzată din plămîn. Există unele dovezi în sensul că muşchii inspiratori se contractă în timpul expiraţiei, pentru a încetini ritmul relaxării pasive a plămînilor şi pentru a regla mişcarea cuştii toracice.

Mişcările respiratorii accesorii. Pe lîngă muşchii a căror acţiune măreşte sau micşorează direct capacitatea toracelui, mai sînt şi alţii, în legătură cu căile respiratorii, care se contractă ritmic cu fiecare inspiraţie şi care pot fi denumiţi pe bună dreptate muşchi accesori ai respiraţiei. Dintre aceştia citäm în mod special muşchii care reglează dimensiunile glotei şi deschiderea părţilor externe ale nărilor. Glota este dilatată la fiecare inspiraţie prin contracţia muşchilor cricoaritenoizi posteriori, iar ridicătorii aripilor nazale intră de asemenea în acţiune. Aceste mişcări au loc în timpul respiraţiei normale la unele persoane, precum şi la multe animale, de exemplu la iepure şi la cal. Aceste mişcări sînt invariabil prezente în respiraţia dispneică. Utilitatea acestor mişcări o constituie reducerea rezistenţei faţă de pătrunderea aerului.

Mişcările respiratorii ale plămînului. Examinînd peretele toracic, este evident că plămînii nu-şi pot mări volumul prin simpla expansiune de la un punct central. Suprafaţa apicală, cea mediastinală şi cea posterioară a plămînilor sînt în contact cu regiuni toracice care se mişcă foarte puţin, iar regiunea pulmonară adiacentă acestor suprafeţe poate fi considerată ca suferind o expansiune în mod indirect. Regiunile sternocostale şi diafragmatice ale plămînilor se mişcă cel mai mult şi se consideră că ele se expansionează direct.

Nu toate regiunile pulmonare prezintă aceeaşi elasticitate. Keith [20] a distins trei zone cu diferite grade de expansibilitate: 1) zona hilară, cea mai puţin distensibilă, care conţine bronhiile, arterele, venele şi ţesut fibros; 2) zona intermediară, care conţine ramificaţiile mai mici ale bronhiilor, arterelor şi venelor care se distribuie radiar spre suprafaţa exterioară a plămînilor, precum şi ţesutul pulmonar aflat între aceste ramificaţii şi 3) zona externă, în care au loc cele mai mari modificări de volum

şi care conţine în special ţesut pulmonar elastic şi saci aerieni. În timpul inspiraţiei, toate căile respiratorii se lungesc, iar ţesuturile pulmonare se expansionează pentru a umple noul spaţiu creat prin lungirea bronhiolelor distribuite radiar. Hilul pulmonar se deplasează înainte şi în jos, creînd spaţiul pe care regiunile indirect expansionate ale plămînilor îl ocupă în timpul unei inspiraţii complete.

Este probabil că, în timpul respiraţiei liniştite normale, nu toate alveolele pulmonare participă în măsură egală la efectuarea schimburilor de gaze cu sîngele. Ventilaţia relativ mai redusă a apexului pulmonar şi a altor regiuni indirect expansionate poate explica de ce aceste regiuni sînt mai frecvent sediul unor leziuni patologice primare, cum sînt cele tuberculoase.

Amestecul de gaze din plămîni

Discuţiile au fost consacrate pînă în prezent mecanicii schimburilor gazoase. Această funcţie mecanică nu este însă altceva decît un mijloc de a aduce aerul în contact cu sîngele care perfuzează plămînii. Înainte de desfăşurarea acestui proces are loc o etapă intermediară: amestecul de gaze în plămîni. Introducerea la discuţia asupra volumelor pulmonare a arătat existenţa unei capacităţi respiratorii care nu este pe deplin utilizată şi a unui volum rezidual care nu poate fi expirat. După cum s-a arătat mai sus, capacitatea expiratorie şi volumul rezidual constituie capacitatea funcţională de rezervă. Astfel, chiar şi în respiraţia cea mai profundă, aerul din plămîni nu este înlocuit. Mai degrabă, aerul curent, care variază între 500 ml în respiraţie liniştită şi 2 000 ml în respiraţia profundă, este amestecat cu 1 500 ml din aerul funcţional de rezervă. Nivelul acestuia din urmă reprezintă un factor care are un rol în amestecul de gaze din plămîni.

Capacitatea funcţională de rezervă este măsurată printr-o metodă simplă, în care diluentul poate fi reprezentat fie de azotul din plămîni, fie de un gaz străin, cum ar fi heliul. Dacă subiectul respiră printr-un spirometru cu un volum V_S al pămînilor săi (V_L) cînd spirometrul nu conţine azot, iar volumul pulmonar conţine 80% azot, atunci în starea de echilibru $0{,}8\ V_L = X(V_L + V_S)$ unde X reprezintă fracţiunea nouă şi mai mică de azot. (Această relaţie trebuie să fie reală, deoarece azotul nu se pierde, ci este doar redistribuit.) Întrucît X ca o fracţiune de azot poate fi măsurat, iar V_S este cunoscut, $V_L = XV_S/(0{,}8-X)$.

O metodă pentru determinarea gradului de amestecare a gazelor în plămîn constă în măsurarea timpului care trece pînă la eliminarea întregii cantităţi de azot din plămîni, cînd subiectul respiră oxigen. Invers, poate fi măsurată fracţiunea de azot care rămîne după o anumită perioadă în care s-a respirat oxigen. *Timpul de evacuare pulmonară* reprezintă un astfel de test şi implică 7 minute de respirare de oxigen [9]. După acest interval de timp, aerul expirat al unei persoane normale va conţine aproximativ 2% azot, în timp ce la persoanele la care amestecul de gaze este deficitar, această valoare se poate apropia de 20%.

Au fost elaborate noi metode analitice, în special cu analizorul de azot, care asigură măsurători mai rapide. Fig. 464 reprezintă o înregistrare în cadrul unui astfel de test şi o studiere atentă a acesteia va aduce unele lămuriri în problema amestecului de gaze. Această metodă a fost extinsă

la măsurători pentru fiecare plămîn în parte (bronhospirometrie) sau în lobi separaţi (spirometrie lobară). În felul acesta poate fi diagnosticată şi analizată o afecţiune tuberculoasă sau neoplazică care afectează numai un singur lob şi care nu este decelabilă printr-o pierdere a capacităţii vitale.

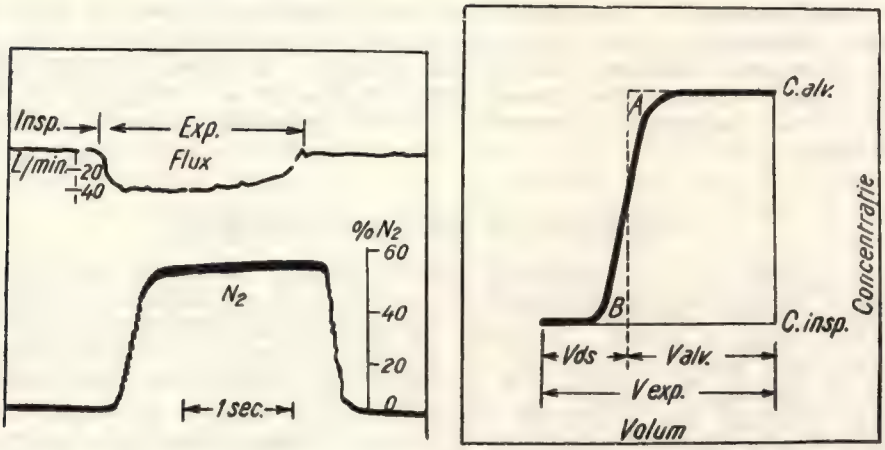


Fig. 464. — Stînga: înregistrarea fluxului expirator instantaneu în litri/min. (înregistrarea de sus), cu analiza N_2 expirator în urma unei singure respiraţii de N_2. Porţiunea ascendentă a curbei N_2 este analizată în înregistrarea din *dreapta,* pentru a reprezenta din punct de vedere geometric formula Bohr. Dacă suprafaţa *A* este egală cu suprafaţa *B,* fluxul spre stînga perpendicularei care formează aceste suprafeţe se efectuează din spaţiul mort. Natura porţiunii alveolare a curbei N_2 este determinată de amestecul intrapulmonar. (După Fowler, *Amer. J. Physiol.,* 1948, *154*: 405.)

Spaţiul mort. Figura 464 reprezintă o altă problemă legată de amestecul pulmonar: spaţiul mort. Nu tot aerul curent care pătrunde în plămîn este alcătuit din aer atmosferic; la sfîrşitul expiraţiei, căile respiratorii sînt umplute cu aer alveolar. În timpul inspiraţiei, acest aer este împins înapoi în profunzimea plămînilor de aerul care vine din afară. Astfel, numai aproximativ 150 ml din cei 500 ml de aer curent sînt disponibili pentru diluarea bioxidului de carbon şi mărirea conţinutului de oxigen al aerului funcţional de rezervă. Fără îndoială, căile respiratorii contribuie în mare măsură la spaţiul mort, după cum arată măsurătorile. Alţi factori au dus la diferenţierea spaţiului mort anatomic şi fiziologic.

Spaţiul mort anatomic este reprezentat de volumul intern al nasului şi gurii pînă la alveole. Se numeşte spaţiu mort, fiindcă în cadrul său nu are loc nici un schimb direct de oxigen şi bioxid de carbon. *Spaţiul mort fiziologic* include spaţiul mort anatomic, gazul inspirat care ventilează alveolele fără flux sanguin şi gazul inspirat care ventilează unele alveole în exces faţă de cantitatea necesară pentru a schimba conţinutul în gaze al sîngelui capilar înconjurător cu acela al sîngelui arterial. Măsurarea spaţiului mort anatomic se bazează pe formula Bohr (vezi capitolul al 36-lea). Calcularea spaţiului mort în înregistrarea superioară din fig 464 va da un volum de aproximativ 150 ml.

Valorile măsurate pentru spaţiul mort variază în mică măsură în funcţie de gazul utilizat, dar sînt în legătură cu volumul pulmonar, cu poziţia toracelui şi cu durata apneei. Spaţiul mort creşte în timpul efortului [28].

Respiraţia artificială

În experienţele de laborator pe animale, respiraţia artificială este frecvent aplicată după utilizarea curarei, după încetarea respiraţiei în urma administrării unor doze prea mari de anestezice, cînd este necesară deschiderea toracelui etc. Metoda utilizată în mod obişnuit implică expansiunea prin presiune a plămînilor. Un sistem de foale acţionat manual sau mecanic este conectat cu traheea şi plămînii sînt dilataţi ritmic. Cu ajutorul unor valve sau al unui orificiu mic în canula traheală, se asigură eliminarea aerului expirat. În acest scop au fost construite numeroase forme de pompe de respiraţie.

La om, dacă se produce oprirea respiraţiei în caz de înec, de şoc electric, de presiune asupra bulbului, trebuie utilizată respiraţia artificială în vederea restabilirii respiraţiei normale. De obicei în aceste cazuri nu poate fi folosit sistemul de foale. Este necesară o metodă care să permită expansionarea şi contractarea alternativă a toracelui şi pentru aceasta au fost sugerate multe procedee diferite. Pînă acum cîţiva ani, metoda cea mai apreciată era metoda Schafer [26] de presiune, bolnavul fiind culcat cu faţa în jos. O metodă mai nouă, tehnica Holger Nielsen de presiune pe spate şi ridicare a braţelor [16a], prezintă avantaje evidente, după cum s-a demonstrat prin ventilaţia reală obţinută. În această metodă (fig. 465), subiectul este culcat, cu faţa în jos, cu unul din obraji sprijinit pe mîini. Se înlătură tot ceea ce ar astupa gura, iar limba este trasă în afară. Operatorul îngenunchează în faţa persoanei respective şi-şi aşază mîinile (policele atingîndu-se aproape, iar degetele fiind răsfirate) pe spatele subiectului, imediat sub omoplaţi. Operatorul se apleacă înainte şi, ţinîndu-şi coatele drepte, apasă încet şi uniform pe spatele bolnavului. Operatorul se apleacă înapoi, slăbind încet presiunea, apoi apucă braţele bolnavului imediat deasupra coatelor. Braţele subiectului sînt apoi trase înainte şi în sus pînă cînd se simte o uşoară rezistenţă ; în acel moment braţele sînt lăsate să cadă. Acest procedeu asigură o bună ventilaţie a plămînilor celor ce şi-au pierdut cunoştinţa şi trebuie repetat de 10—12 ori pe minut. După restabilirea respiraţiei normale, subiectul trebuie supravegheat şi respiraţia artificială trebuie reinstituită dacă se observă vreun semn de insuficienţă respiratorie. Pînă la începerea mişcărilor respiratorii normale poate să treacă o jumătate de oră sau chiar mai mult. Respiraţia artificială „gură în gură" este din nou apreciată [16] şi pare să dea o ventilaţie mai bună decît metodele prin presiune (fig. 465).

Au fost construite aparate speciale (pulmotoare şi alte aparate de reanimare), dar este nevoie de un oarecare antrenament pentru a le putea folosi în mod adecvat ele nefiind totdeauna la dispoziţia noastră pentru uz imediat. În reanimare, problema cea mai importantă este efectuarea promptă a respiraţiei artificiale. Persoanele la care s-a produs oprirea respiraţiei, ca urmare a unor accidente sau din alte cauze, necesită respiraţie artificială şi trebuie să li se aplice imediat metoda de respiraţie „gură în

gură" sau oricare altă metodă. Întîrzierea pe care o implică transportarea la un spital poate fi fatală şi este justificată numai dacă la locul accidentului nu există nimeni care să aplice respiraţia artificială. Dacă există sau apar o serie de complicaţii care necesită un tratament spitalicesc, respiraţia artificială trebuie menţinută în cursul transportului, precum şi după sosirea la spital, pînă la reinstalarea respiraţiei spontane. Henderson şi

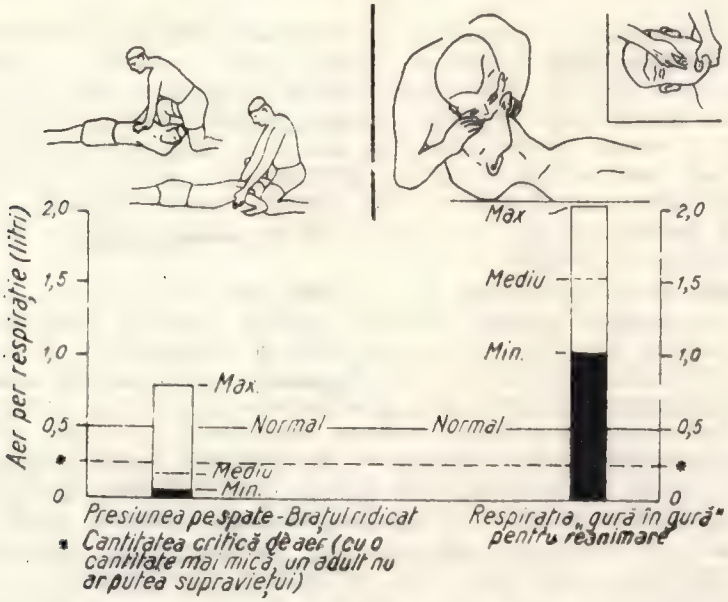


Fig. 465. — Ventilaţia realizată prin două metode de reanimare, la persoane anesteziate şi paralizate (studii de laborator). Schiţele din partea de sus reprezintă tehnica de aplicare a fiecărei metode. Desenul din chenar arată manipularea nasului şi gurii subiectului în cazul reanimării prin metoda „gură în gură".

Haggard [18] au arătat că, în cazul unei respiraţii slabe sau al opririi respiraţiei, activitatea centrului respirator poate fi stimulată prin adăugarea unei cantităţi mici (5%) de bioxid de carbon în aerul respirat. Este deseori recomandabil să se utilizeze un amestec de oxigen şi 5% bioxid de carbon pentru reanimare, dacă acest amestec este disponibil, indiferent care ar fi metoda de respiraţie artificială utilizată. Pentru reanimarea persoanelor care au fost expuse oxidului de carbon, amestecul cu bioxid de carbon este deosebit de util [18]. Cînd este necesară o respiraţie artificială de lungă durată, metoda manuală poate fi înlocuită cu succes cu respiratorul Drinker [10], care foloseşte o presiune subatmosferică exercitată la exteriorul toracelui pentru a obţine o expansiune a plămînilor. Corpul, cu excepţia capului, este aşezat într-o cameră în care presiunea este redusă ritmic cu ajutorul unei pompe. Toracele şi plămînii sînt expansionaţi prin diferenţa de presiune creată între plămîni şi exteriorul toracelui şi în acest fel respiraţia poate fi menţinută nelimitat, fără nici un risc pentru plămîni.

BIBLIOGRAFIE

1. ANDERSON F. M. şi LINDSLEY D. B. — *J. Lab. clin. Med.*, 1935, *20* : 623.
2. BLOOMER W. E. — *Yale J. Biol. Med.*, 1947, *20* : 135.
3. BRONK D. W. şi FERGUSON L. K. — *Amer. J. Physiol.*, 1935, *110* : 700.
4. CAMPBELL E. J., MORAN — *The respiratory muscles and the mechanics of breathing*, Chicago, Yearbook Publishers, 1958.
5. CHRISTIE R. V. — *J. clin. Invest.*, 1934, *13* : 295.
6. CHRISTIE R. V. — *Quart. J. Med.*, 1938, 7 : 421.
7. CHRISTIE R. V. şi MCINTOSH C. A. — *J. clin. Invest.*, 1934, *13* : 279.
8. CHRISTIE R. V. şi MCINTOSH C. A. — *Quart. J. Med.*, 1936, *5* : 445.
9. COURNAND A., BALDWIN E. de F., DARLING R. C. şi RUCHARDS D. W. Jr., — *J. clin. Invest.*, 1941, *20* : 681.
10. DRINKER P. şi MCKHANN C. F. — *J. Amer. med. Ass.*, 1929, *92* : 1 658.
11. FLACK M. — *Lancet*, 1919, *96* : 210.
12. GAENSLER E. A. — *Amer. Rev. Tuberc.*, 1951, *64* : 256.
13. GESELL R. — *Amer. J. Physiol.*, 1936, *115* : 168.
14. GESELL R. — *Amer. J. Physiol.*, 1936, *116* : 228.
15. GOLDSMITH J. R. şi YOUNG A. C. — *J. appl. Physiol.*, 1956, *8* : 562.
16. GORDON A. S., FRYE C. W., GITTELSON L., SADOVE M. S. şi BEATTIE E. J. Jr. — *J. Amer. med. Ass.*, 1958, *167* : 320.

16a. GORDON A. S., SADOVE M. S., RAYMON F. şi IVY A. C. — *J. Amer. med. Ass.*, 1951, *147* : 1 444 ; vezi şi : *Ibid.* 1 454.

17. GRAHAM E. A. şi BELL R. D. — *Amer. J. med. Sci.*, 1918, *156* : 839.
18. HENDERSON Y. şi HAGGARD H. W. — *J. Amer. med. Ass.*, 1922, *79* : 1 137.
19. HERMANN L. — *Pflüg. Arch. ges. Physiol.*, 1883, *30* : 276.
20. KEITH A. — p. 182 în : HILL L., Ed. *The mechanism of respiration in man : Further advances in physiology*, London, E. Arnold & Co., 1909.
21. MACKLIN C. C. — *Physiol. Rev.*, 1929, *9* : 1.
22. MARSHALL R., McILORY M. B. şi CHRISTIE R. V. — *Clin. Sci.*, 1954, *13* : 135.
23. MEAKINS J. C. — *J. Amer. med. Ass.*, 1934, *103* : 1 442.
24. MELTZER S. J. — *J. Physiol.*, 1892, *13* : 218.
25. OTIS A. B., FENN W. O. şi RAHN H. — *J. appl. Physiol.*, 1950, *2* : 592.
26. SCHAFER E. A. — *Med.-chir. Trans. (Lond.)*, 1903—04, *87* : 609.
27. WIGGERS C. J. — *J. Amer. med. Ass.*, 1931, *96* : 603.
28. YOUNG A. C. — *J. appl. Physiol.*, 1955, *8* : 91.

Capitolul al 36-lea

Transportul şi schimburile gazoase*

Loren D. Carlson

Proprietăţile gazelor şi lichidelor

Presiuni parţiale
Presiunile vaporilor
Solubilitatea şi presiunile parţiale ale gazelor din lichide

Proprietăţile aerului respirat

Compoziţie
Importanţa fiziologică a azotului
Boala de decompresiune (boala chesonierilor)
Temperatura
Presiunea parţială şi schimburile gazoase

Schimburile gazoase în plămîni

Funcţia alveolară
Aerul alveolar
Difuziunea gazelor prin ţesuturile corpului

Transportul O_2 şi CO_2

Curba de disociere a oxigenului
Efectul temperaturii asupra curbei de disociere a O_2
Efectul CO_2 şi pH asupra curbei de disociere a O_2
Concentraţia CO_2 din sînge
$HHbCO_2$
Viteza reacţiilor

Schimburile gazoase din ţesuturi

Alimentarea ţesuturilor cu O_2
Respiraţia şi echilibrul acidobazic
Rezumat

Ecuaţii pentru schimburile gazoase

Definirea şi utilizarea simbolurilor
Simboluri speciale şi prescurtări
Ecuaţii ale gazului respirator şi aplicaţiile lor
Ecuaţia 1
Ecuaţia 2
Ecuaţia 3
Aplicaţia 1
Aplicaţia 2
Aplicaţia 3
Aplicaţia 4
Relaţiile dintre aerul alveolar şi cel expirat; spaţiul mort respirator
Formula lui Bohr pentru spaţiul mort respirator
Relaţii între ventilaţie şi metabolism

* Include material pregătit pentru ediţia a 17-a de L. F. Nims.

Rezumat al ecuațiilor respiratorii

Corelații clinice

Anoxia stagnantă
Anoxia anoxică
Anoxia histotoxică
Anoxia anemică
Efectele lipsei de oxigen
Anoxia fulminantă
Anoxia acută
Anoxia cronică
Cianoza
Hiperpneea
Sindromul de hiperventilație
Utilizarea terapeutică a oxigenului
Toxicitatea O_2

Proprietățile gazelor și lichidelor

Comportamentul gazelor respiratorii în corp nu poate fi înțeles dacă nu cunoaștem proprietățile elementare ale gazelor și lichidelor. Paragrafele care urmează prezintă o succintă trecere în revistă a concepției cinetice cu privire la lichide. Lichidele sînt considerate a fi compuse din particule (molecule) care sînt într-o mișcare continuă. Moleculele se ciocnesc neîntrerupt între ele și cu vasul care le conține, iar presiunea exercitată de un lichid nu reprezintă decît suma coliziunilor dintre fiecare moleculă și peretele vasului în care se află. Difuziunea într-un amestec de substanțe este de asemenea o consecință a acestei mișcări, deoarece mișcarea continuă a particulelor individuale va egala mai mult sau mai puțin rapid diferențele locale de concentrație care se produc cînd are loc amestecul. În stare gazoasă, particulele individuale sînt atît de depărtate unele de altele, încît atracția lor reciprocă este neglijabilă și un gaz, datorită mișcării neîncetate a particulelor sale individuale, va umple complet volumul existent. De aceea, gazele pot exercita numai presiune. În stare lichidă, moleculele își mai păstrează libertatea de mișcare, dar sînt atît de apropiate între ele, încît sînt supuse unor forțe puternice de atracție intermoleculară. Lichidele au un volum independent de recipientul care le conține și pot exercita efecte atît de presiune, cît și de tensiune într-un spațiu închis, așa cum se întîmplă cu lichidul intrapleural în torace.

Comportamentul gazelor poate fi sintetizat în legi și principii simple. *Legea lui Boyle* afirmă că presiunea unui gaz este invers proporțională cu volumul său, temperatura rămînînd constantă. Această lege este explicată de teoria cinetică, deoarece descreșterea volumului unui gaz mărește atît numărul de particule pe unitatea de volum, cît și numărul de ciocniri cu pereții recipientului respectiv. *Legea lui Charles* afirmă că presiunea unui gaz este direct proporțională cu temperatura sa absolută, volumul rămînînd constant. Această lege este de asemenea explicată de teoria cinetică, deoarece creșterea temperaturii unui gaz mărește viteza mișcării moleculare și forța ciocnirilor însumate. *Principiul lui Avogadro* afirmă că diferite gaze care au același volum, la aceeași temperatură și presiune, conțin un număr egal de molecule; acest principiu stă la baza metodei volumetrice de determinare a compoziției amestecurilor de gaze. Principiul lui Avogadro și legile lui Boyle și Charles pot fi combinate într-o expresie matematică simplă, *legea gazului ideal,*

$$PV = nRT$$

În această expresie, P este presiunea exercitată de gaz, V este volumul gazului, n — numărul de moli ai gazului, T — temperatura absolută (0°C =

273°A), iar R — o constantă a cărei valoare depinde de unităţile în care sînt exprimate variabilele. Cînd presiunea este exprimată în atmosfere, volumul în litri şi temperatura în grade centigrade absolute, R are valoarea de 0,082 litri atmosfere/mol./grad. Gazele adevărate deviază de la această expresie ideală, dar aceste devieri sînt atît de reduse la temperaturile obişnuite, încît legea gazelor în forma de mai sus poate fi folosită cu încredere pentru calcularea compoziţiilor sau presiunilor gazelor respiratorii.

Presiuni parţiale. Într-un amestec de gaze, fiecare gaz se comportă ca şi cum ar ocupa singur volumul total şi exercită o presiune, presiunea sa parţială *, independentă de celelalte gaze prezente *(legea lui Dalton* a presiunii parţiale). Suma presiunilor parţiale ale diferitelor gaze este egală cu presiunea totală. Presiunea parţială a unui gaz într-un amestec se calculează uşor pe baza compoziţiei amestecului. Legea lui Dalton, împreună cu legea gazului ideal permit să se afirme că presiunea parţială a unui gaz într-un amestec este egală cu produsul dintre fracţiunea molară şi presiunea totală. Presiunile parţiale în mm Hg ale oxigenului, azotului şi bioxidului de carbon în aer uscat, cînd presiunea totală este de o atmosferă (760 mm Hg), sînt deci : $O_2 = 0{,}21 \times 760$, sau 160 mm Hg ; $N_2 = 0{,}79 \times 760$, sau 600 mm Hg ; $CO_2 = 0{,}0004 \times 760$, sau 0,30 mm Hg. În fiziologie, se obişnuieşte să se exprime compoziţia de gaze în volume %. Principiul lui Avogadro scoate în evidenţă faptul că volumele % şi molii % sînt numeric egali pentru amestecurile de gaze.

Presiunile vaporilor. Pe lîngă toate celelalte gaze prezente, aerul pulmonar conţine vapori de apă. Vaporii de apă urmează legea lui Dalton şi exercită o presiune independent de celelalte gaze existente. Gazele în contact cu apa primesc molecule de apă prin evaporare, pînă cînd numărul de molecule care părăsesc faza lichidă este egal cu numărul de molecule care revin din faza gazoasă. Deoarece numărul de molecule care părăsesc faza lichidă este proporţional cu temperatura lichidului, presiunea parţială a apei în faza gazoasă este de asemenea proporţională cu temperatura. Temperatura aerului din plămîni este de 37°C, iar aerul din plămîni este considerat a fi în echilibru cu apa, astfel încît presiunea parţială a apei din aerul alveolar este de 47 mm Hg. Compoziţia aerului respirat este de obicei exprimată, ca şi cum aerul ar fi uscat şi, pentru a calcula presiunile parţiale, este necesar să scădem presiunea parţială a vaporilor de apă din presiunea totală, înainte de a determina presiunile parţiale ale altor gaze. De exemplu, o proporţie de 5,6% dintr-o probă de aer alveolar uscat a fost reprezentată de CO_2. Presiunea parţială a CO_2 din aerul alveolar la presiunea atmosferică a fost $0{,}056 \times (760—47)$, sau 40 mm Hg.

Solubilitatea şi presiunile parţiale ale gazelor din lichide. Cantitatea de gaz dizolvată fizic într-un lichid la o temperatură constantă este direct proporţională cu presiunea parţială a gazului în faza gazoasă *(legea lui Henry* a solubilităţii gazelor). În starea de echilibru, numărul de molecule gazoase care părăsesc lichidul pe unitatea de timp este egal cu numărul celor care intră în lichid şi orice modificare a presiunii parţiale a gazului produce o modificare corespunzătoare a echilibrului.

Gazul în faza lichidă are de asemenea o presiune parţială şi, în condiţii de echilibru, presiunile parţiale ale gazului în faza gazoasă şi în faza

* În mod convenţional, presiunea parţială este notată cu p urmat de simbolul chimic al gazului, respectiv pO_2, pCO_2 etc.

lichidă sînt considerate a fi egale. Pentru a determina presiunea parţială a unui gaz într-un lichid, este necesar să determinăm compoziţia şi presiunile gazului într-o fază gazoază echilibrată.

Cantitatea de gaz dizolvată într-o soluţie fizică trebuie să fie deosebită cu atenţie de presiunea gazului din soluţie. La presiuni parţiale echivalente cu cele găsite în alveole, sîngele conţine 0,25 ml de O_2, 2,69 ml de CO_2 şi 1,04 ml de N_2 în soluţie fizică la 100 ml de sînge. Cantităţile de O_2 şi CO_2 prezente în sîngele circulant sînt desigur mai mari decît cantităţile de gaze care sînt dizolvate fizic, deoarece sîngele transportă O_2 şi CO_2 în mare măsură în combinaţie chimică. Gazul combinat chimic nu mai contribuie la presiunea parţială a gazului dizolvat fizic.

Determinarea cantităţilor de O_2 şi CO_2 într-o probă de sînge este un procedeu care implică o dexteritate remarcabilă din punct de vedere chimic şi a fost bine descrisă în manualele de laborator [37]. Cu ajutorul unei pompe de vid, gazele dintr-o probă de sînge sînt extrase complet şi într-o formă adecvată pentru o analiză cantitativă, iar apoi sînt reabsorbite unul cîte unul de reactivi chimici corespunzători. Volumul, temperatura şi presiunea sînt notate în fiecare stadiu al analizei, iar numărul de moli al fiecărui gaz poate fi apoi calculat prin înlocuirea cantităţilor cunoscute în ecuaţia gazului perfect. Pentru a determina presiunile parţiale ale gazelor din sînge, sîngele este echilibrat cu un volum de gaz atît de mic, încît să nu aibă loc nici o modificare esenţială în sînge pe măsură ce se ajunge la starea de echilibru. Analiza chimică a fazei gazoase va permite atunci un calcul al presiunilor parţiale ale fazei lichide. O metodă pentru măsurarea pO_2 în ţesuturile şi sîngele animalelor vii este în funcţie de faptul dacă O_2 dizolvat va reacţiona electrochimic la catodul unei celule de electroliză şi dacă va da naştere unui curent care, în condiţii standard, să fie proporţional cu cantitatea de O_2 prezentă [13].

Proprietăţile aerului respirat

Compoziţie. Constituenţii aerului atmosferic, importanţi pentru respiraţie, sînt O_2, N_2 şi H_2O. În privinţa gazelor rare (argon, cripton etc.) nu s-a constatat că ar fi importante din punct de vedere biologic şi, în analiza gazului fiziologic, cantităţile sau concentraţiile lor sînt determinate şi incluse în valorile date pentru N_2. În ceea ce priveşte compoziţia aerului respirat în O_2, N_2 şi CO_2, aceasta este în mare măsură uniformă. Probe de aer uscat recoltate în diferite regiuni, de la nivelul mării pînă la altitudinile cele mai mari accesibile, au conţinut aceşti constituenţi în aceleaşi proporţii. Omul şi celelalte animale care respiră aer nu dispun de un mijloc pentru înmagazinarea unor cantităţi importante de O_2, însă necesită un schimb gazos continuu cu aerul înconjurător. Întreruperea acestui schimb duce la moarte în decurs de cîteva clipe.

Datele esenţiale în legătură cu respiraţia externă le obţinem prin cunoaşterea compoziţiei aerului inspirat, expirat şi alveolar. Aerul respirat pierde O_2 şi cîştigă CO_2; invers, sîngele absoarbe O_2 şi pierde CO_2, în funcţie de nevoile corpului. Compoziţia aerului expirat diferă, desigur, în raport cu frecvenţa şi profunzimea mişcărilor respiratorii şi în decursul fiecărei respiraţii, dar mecanismele respiratorii sînt astfel reglate (capitolul al 35-lea), încît aerul alveolar îşi menţine cu modificări foarte mici compoziţia, în

ciuda marilor variații ale cerințelor de O_2. Figura 466 ilustrează modificările presiunii parțiale și procentul de O_2 și CO_2 în diferite condiții ; valori reprezentative, inclusiv pentru N_2, sînt prezentate în tabelul 23.

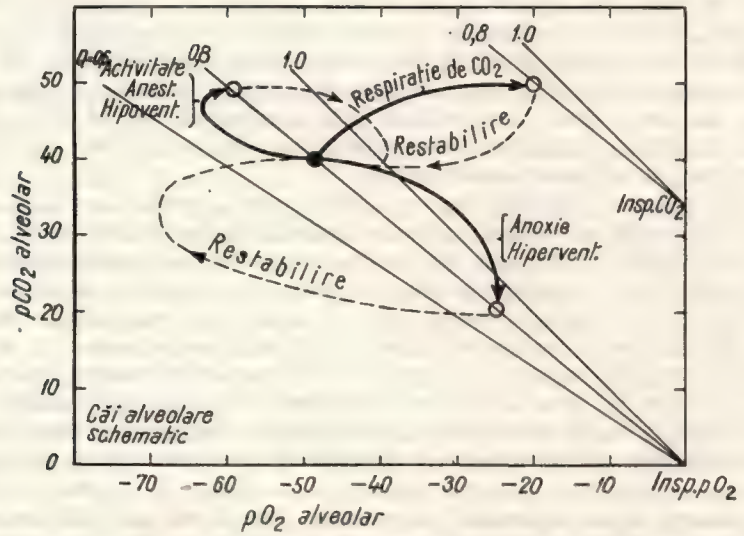


Fig. 466. — Căile principale observate în timpul hiperpneei, anoxiei, hipoventilației, efortului și respirației de CO_2, precum și căile de restabilire. Liniile groase arată calea spre un nou „steady state", care se instalează în decurs de 3—4 minute. (După Rahn și Otis, *J. appl. Physiol.*, 1949, *1* : 717.)

Cantitatea de O_2 absorbită este întrucîtva mai mare decît cantitatea de CO_2 eliminată. Această discrepanță aparentă este explicată de faptul că O_2

Tabelul 22-23

Compoziția aerului uscat inspirat, expirat și alveolar la omul în repaus, la nivelul mării, în moli% sau volume%

	N_2 moli %	O_2 moli %	CO_2 moli %
Aer inspirat	79,02	20,94	0,04
Aer expirat	79,2	16,3	4,5
Aer alveolar	80,4	14,0	5,6

este utilizat pentru a oxida nu numai carbonul, dar și hidrogenul din hrana ingerată ; în consecință, deși cea mai mare parte de O_2 este eliminată în aerul expirat sub formă de CO_2, o cantitate oarecare este excretată sub formă de H_2O. Raportul dintre cantitatea de CO_2 expirat și cantitatea de O_2 absorbit se numește *raportul schimbului respirator* (R), cunoscut înainte sub numele de coeficientul respirator (R.Q.). Cunoașterea lui R este utilă pentru interpretarea datelor asupra consumului de O_2 [15] și este necesară în cazurile în

care trebuie apreciată valoarea calorică a unei cantităţi date de O_2 consumat (capitolul al 48-lea).

Importanţa fiziologică a azotului. Diferenţa de concentraţie a N_2 în aerul inspirat şi în aerul expirat, arătată în tabelul 23, nu este determinată de producerea de N_2 gazos în corp, ci este o reflectare a inegalităţii dintre cantităţile de O_2 şi CO_2 schimbate. Nu cunoaştem nici o reacţie metabolică a corpului omenesc care să implice N_2 molecular. În condiţii obişnuite, N_2 este pur şi simplu un diluent al O_2 din aerul respirat.

Boala de decompresiune (boala chesonierilor). În corp, N_2 se află în soluţie fizică simplă şi există în toate ţesuturile şi în sînge la o presiune egală cu presiunea sa parţială medie în aerul alveolar. N_2 este cel mai solubil în grăsimi. Chesonierii sau scafandrii respiră în mod necesar aerul sub o presiune foarte crescută, iar cantitatea de N_2 dizolvată în ţesuturile lor în starea de echilibru creşte direct proporţional cu presiunea parţială mărită a acestui gaz în aerul lor alveolar. Cînd aceşti oameni se întorc la presiune normală, ţesuturile lor sînt suprasaturate cu N_2. Dacă decompresiunea se realizează prea rapid, acest gaz este eliberat din soluţie sub forma unor mici bule, care sînt distribuite în multe ţesuturi şi în fluxul sanguin [21, 22]. Prin distensia mecanică a ţesuturilor şi prin formarea de aeroemboli, aceste bule de gaz pot da loc la o varietate de simptome clinice [25], manifestate în special prin dureri şi cuprinse sub denumirea de boala *de decompresiune* sau boala chesonierilor. La aviatorul care sboară la o înălţime de peste 25 000 de picioare* poate de asemenea surveni boala de decompresiune, deoarece ţesuturile sale sînt suprasaturate cu N_2 la presiuni scăzute. Boala de decompresiune poate fi evitată printr-o decompresiune lentă sau prin eliminarea unei părţi mari de N_2 din corp, înainte de ascensiune [17]. La presiunea atmosferică, există în mod obişnuit la un om aproximativ 1,5 litri N_2 dizolvaţi în ţesuturile corpului [6, 7].

Temperatura. Aerul expirat este încălzit pînă la temperatura corpului, sau aproape de aceasta, şi este saturat cu vapori de apă. Deoarece aerul inhalat este de obicei mult mai rece decît corpul şi este departe de a fi saturat cu vapori de apă, actul respirator implică, evident, o pierdere considerabilă de căldură a corpului. Respiraţia este de fapt un mijloc de reglare a temperaturii corpului, deşi un mijloc secundar la om. La cîine, pe de altă parte, polipneea este un adjuvant foarte important în reglarea temperaturii corpului. Căldura se pierde în timpul respiraţiei, nu numai prin încălzirea aerului din căile respiratorii, dar şi prin evaporarea apei din alveole. Transformarea apei din forma sa lichidă în cea gazoasă este însoţită de absorbţie de căldură; plămînii sînt răspunzători pentru circa 10% din schimbul de căldură care are loc în corp (vezi capitolul al 49-lea).

Presiunea parţială şi schimburile gazoase. Deşi presiunea parţială a gazelor nu este identică în toate alveolele, se consideră totuşi în general că ea este egală. Martin şi Young [33] au demonstrat existenţa unor diferenţe între lobii superiori şi cei inferiori ai plămînilor. Măsurători ale pO_2 din aer, alveole, sînge arterial şi ţesuturi arată că pO_2 descreşte pe măsura apropierii de celule. O_2 circulă de-a lungul unui gradient de presiune, adică dintr-o regiune în care presiunea parţială este mai ridicată în alta în care această presiune parţială este mai scăzută. În nici un loc al sistemului respirator nu este necesar să se presupună un transport activ, o mişcare împotriva gradientului de presiune parţială, pentru a explica schimbul de O_2. CO_2 este produs în celule şi există acolo la presiunea parţială cea mai ridicată, în timp ce pCO_2 din aerul extern este foarte scăzut. CO_2, ca şi O_2, difuzează

* 1 picior = 0,3048 m (25 000 p. = 8 200 m) (N. red.).

de-a lungul unui gradient de presiune. Valorile pO_2 şi pCO_2 din aerul alveolar, sînge şi ţesuturi determină cantităţile acestor gaze conţinute în soluţie fizică, rapiditatea cu care acestea sînt transferate prin membrane limitante şi gradul de realizare a anumitor reacţii chimice reversibile, importante pentru transportul de gaze respiratorii în sînge. În tabelul 24 sînt redate valori reprezentative pentru presiunile parţiale ale diferitelor gaze respiratorii în diverse regiuni ale circuitului respirator.

Tabelul 24

Presiuni parţiale ale gazelor respiratorii în diferite regiuni ale circuitului respirator la omul în repaus, la nivelul mării

Probă	*Presiunea parţială a gazului*				
	O_2 mm Hg	CO_2 mm Hg	N_2 mm Hg	H_2O mm Hg	Total mm Hg
Aer inspirat	158	0,3	596	5,7	760
Aer expirat	116	32	565	47	760
Aer alveolar	100	40	573	47	760
Sînge arterial	100	40	573	47	760
Sînge venos	40	46	573	47	706
Ţesuturi	30 sau mai puţin	50 sau mai mult	573	47	700

Schimburile gazoase în plămîni

Schimburile de gaze respiratorii prin endoteliul alveolar şi cel capilar au loc foarte rapid. Sîngele venos pătrunde în capilarele pulmonare cu un pO_2 mai scăzut şi cu un pCO_2 mai mare decît cel din aerul alveolar (tabelul 24) şi în decursul celor aproximativ 0,7 sec. înainte ca sîngele să iasă din capilar [40] se stabileşte practic un echilibru cu aerul alveolar [14]. Mai mulţi factori reglează viteza cu care au loc schimburile gazoase prin suprafaţa alveolară: 1) presiunea parţială a gazelor respiratorii din alveole şi din sîngele capilar care le perfuzează — turnover-ul * gazos prin alveolele individuale (raportul turnover-ului alveolar) sau prin diferite secţiuni ale plămînului, poate să difere; 2) permeabilitatea membranelor limitante faţă de O_2 şi CO_2 (capacitatea de difuziune a membranei capilare pulmonare); 3) viteza cu care gazele respective reacţionează cu constituenţii sîngelui; 4) mărimea suprafeţei de absorbţie; 5) durata contactului dintre sînge şi suprafaţa respiratorie şi 6) volumul de sînge expus aerului alveolar în orice moment. Eficienţa extremă a mecanismelor de respiraţie externă este evidentă, deoarece chiar în condiţiile unei absorbţii masive de O_2 în timpul unui efort intens, sîngele arterial părăseşte plămînii cu o cantitate completă de O_2.

Funcţia alveolară. Alveolele constituie un mecanism eficient pentru schimbul de gaze. Ele constau dintr-o reţea întinsă de capilare (fig. 467), ţinută laolaltă de endoteliul alveolar — probabil reţeaua capilară cea mai

* *turnover* = cantitatea de material metabolizat sau pătrums în corp sau în oricare ţesut într-un anumit timp (N. trad.).

bogată din întregul corp [34]. Aceste capilare sînt aproape complet înconjurate de aer alveolar și O_2 nu trebuie decît să difuzeze prin două straturi celulare subțiri — endoteliul pulmonar și cel capilar — pe o distanță de 1 pînă la 2μ pentru a ajunge la sînge [29]. Unii consideră că endoteliul alveolar este discontinuu și că numai endoteliul capilar separă sîngele de aerul pulmonar [28]; electronomicrografiile arată însă două membrane separate [31]. Suprafața respiratorie totală a plămînilor a fost în mod diferit apreciată ca fiind de 50—100 m^2, de 25—50 ori mai mare decît suprafața corpului [18, 48]. Canti-

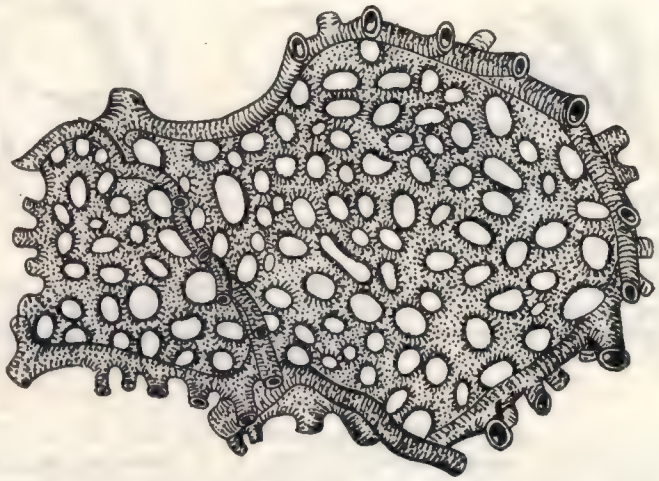


Fig. 467. — Rețea capilară din plămîni. De remarcat, suprafața întinsă de absorbție prezentată de capilare. (Reprodus după Miller, *The Lung*, 1937.)

tatea de sînge din capilarele alveolare este de 60 ml la omul în repaus. Volumul total de sînge pe care acestea îl pot conține diferă în funcție de poziția corpului, dar poate fi de 1,0—1,5 litri.

În timpul efortului, cînd cerința de O_2 este mărită, crește și ventilația. O cantitate mai mare de O_2 este primită în plămîni și o cantitate mai mare este îndepărtată prin sîngele arterial. Doi factori sînt în mare măsură răspunzători pentru îndepărtarea crescută de O_2 din plămîni. În primul rînd, debitul cardiac este mărit, iar fluxul sanguin prin plămîni este de asemenea crescut, o adaptare care poate determina o creștere de 7 sau 8 ori a cantității de O_2 absorbit. În al doilea rînd, sîngele venos conține mai puțin O_2, datorită faptului că a lăsat mai mult oxigen în țesuturi; în consecință, sîngele venos poate prelua mai mult O_2 pe unitatea de volum în timpul trecerii sale prin plămîni. Acest mecanism poate mări considerabil cantitatea de O_2 absorbit.

Plămînii nu sînt total pasivi cînd trebuie să se facă față necesităților unui efort fizic. Wearn și colab. [47] au observat variații spontane ale alimentării cu sînge a sacilor aerieni (fig. 468). Un astfel de mecanism ar asigura funcția utilă de adaptare a suprafeței respiratorii la necesitățile momentane. Cercetările lui Roughton [40] arată că modificările survenite în circulația capilară alveolară nu sînt probabil atît de mari cum s-ar putea deduce din

fig. 468. El a constatat o creştere a cantităţii de sînge de la 60 la 95 ml în capilarele alveolare în timpul unui efort mare.

Aerul alveolar. Aerul din plămîni important din punct de vedere fiziologic este acea cantitate care se află în echilibru gazos cu sîngele arterial şi anume *aerul alveolar.* În sensul restrîns al cuvîntului, acesta este aerul care se află în contact direct cu suprafaţa alveolară. Este greu să obţinem probe ale acestui aer pentru examinări chimice. În trecut se considera că aerul obţinut la sfîrşitul unei expiraţii maxime ar reprezenta aerul alveolar.

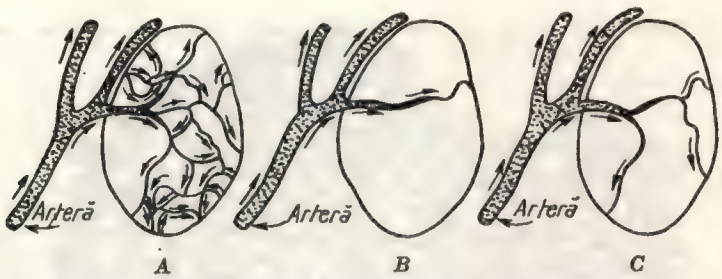


Fig. 468. — Modificări spontane ale fluxului sanguin prin sacul aerian pulmonar. Modificările indicate ar avea efectul fiziologic de reglare a dimensiunilor suprafeţei respiratorii faţă de necesităţile de O_2 ale animalului. (După Wearn şi colab., *Amer. J. Physiol.*, 1934, *109:* 236).

Comroe şi Dripps [11] au constatat că probele de aer de la sfîrşitul unei expiraţii conţineau la oamenii normali O_2 la o presiune parţială de 97,4 mm Hg. Valoarea medie a pO_2 în sîngele arterial al acestor subiecţi a fost de 97,1 mm Hg. Strînsa concordanţă dintre cele două serii de date sugerează că sîngele arterial se află într-un echilibru gazos aproape perfect cu aerul alveolar. Într-adevăr, aşa cum se arată în fig. 469, valorile pCO_2 şi pO_2 ale aerului alveolar se modifică continuu. De asemenea, relaţia dintre presiunile parţiale din sînge şi aer, într-o anumită regiune, este în funcţie de ventilaţia sacilor aerieni.

Modul în care aerul proaspăt ajunge la suprafaţa alveolară este încă întrucîtva nelămurit. O dată cu creşterea volumului şi cu scăderea presiunii în aceste regiuni, aerul pătrunde în interior. Prin curenţii formaţi de aerul care intră şi prin procesul de difuziune gazoasă se realizează amestecul de aer din sacii alveolari [12] şi se asigură rapid o compoziţie uniformă a acestui gaz. Alveolele cu o ventilaţie mai redusă vor tinde însă să se apropie de un echilibru gazos cu sîngele venos, iar sîngele care trece prin aceste alveole nu va fi arterializat. În schimb, aerul din alveolele supraventilate nu se va apropia de echilibrul gazos cu sîngele arterial.

Difuziunea gazelor prin ţesuturile corpului. Volumul de gaz în ml care este transferat pe minut prin membranele pulmonare, cînd diferenţa dintre presiunea parţială a gazului din aerul alveolar şi din sîngele capilar este de 1 mm Hg, a fost denumit de Krogh [30] *constanta de difuziune* a plămînilor. Această autoare a observat că constanta de difuziune a O_2 variază de la o valoare minimă de 20 în condiţii de repaus la o valoare maximă de 60 în timpul efortului.

Gradientul mediu de presiune de o parte şi de alta a membranei alveolare este greu de determinat. Dacă se presupune că gradientul mediu de

presiune alveoloarterială este numai de o treime din valoarea maximă ce se poate obține (adică o treime din 60 mm Hg), urmează că 20 mm Hg × 20 ml/mm Hg = 400 ml de O_2 vor fi cedate sîngelui în fiecare minut, ceea ce reprezintă o valoare cu mult deasupra necesităților perioadei de repaus de 250 ml/min. Astfel schimbul maxim de gaze (3 500 ml de O_2 sau mai mult) în timpul efortului poate fi și el pus pe seama difuziunii. Produsul dintre

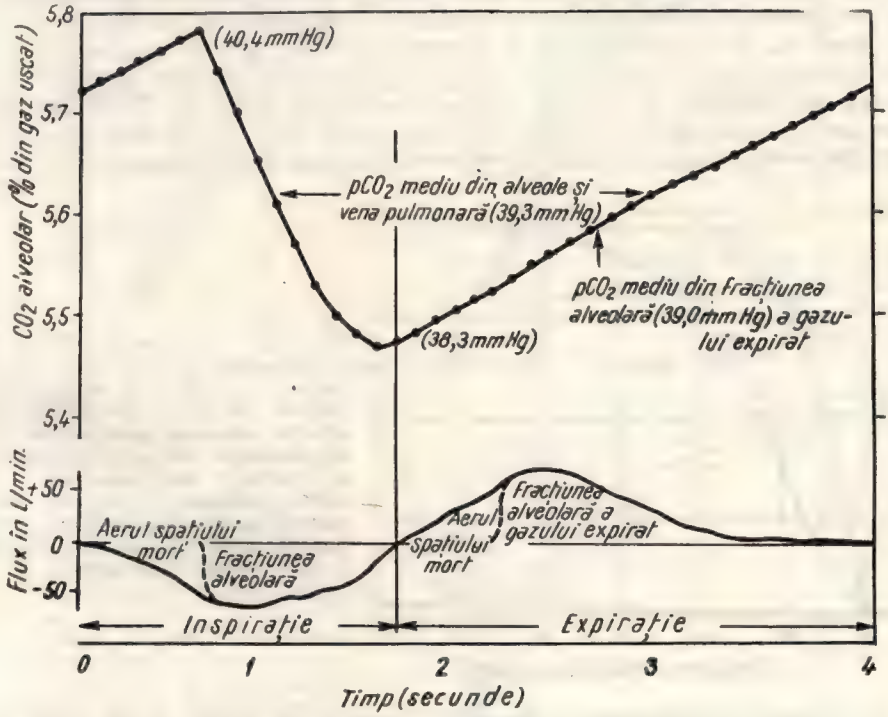


Fig. 469. — Variații ale pCO_2 alveolar, calculate pentru un ciclu respirator normal. Se produce o modificare a conținutului în CO_2 datorită variației fluxului sanguin și capacității tisulare pentru CO_2. Momentul optim pentru recoltarea unei probe de aer expirat format din gaz alveolar pentru determinarea CO_2 este imediat după mijlocul expirației. Dacă cea mai mare parte a gazului alveolar expirat iese în faza inițială a expirației, CO_2 din acest gaz va avea o tensiune mai scăzută decît aceea din sîngele arterial. (După Du Bois și colab., *J. appl. Physiol.*, 1952, *4* : 535.)

constanta de difuziune și gradientul mediu de presiune depășește cantitatea de O_2 transferată. Numai în timpul unui efort greu sau stări patologice, sîngele nu reușește să atingă echilibrul gazos cu aerul alveolar în aceeași măsură ca în starea de repaus.

Viteza intrinsecă de difuziune a oricărei substanțe este o funcție a solubilității sale, a greutății sale moleculare și a permeabilității mediului. Deși are o moleculă mai mare decît O_2, CO_2 este atît de solubil în lichidele corpului, încît difuzează prin țesuturi de 20—30 de ori mai rapid decît O_2. De aceea nu există nici o dificultate de a explica schimbul de CO_2 din

plămîn, deşi acesta este eliminat de o diferenţă de presiune mult mai redusă decît aceea necesară pentru O_2.

Transportul O_2 şi CO_2

După cum s-a arătat în capitolul al 24-lea, sîngele poate absorbi mai mult O_2 şi CO_2 decît poate transporta o soluţie fizică. Hemoglobina (HHb) * are proprietatea chimică de a se combina reversibil atît cu O_2, cît şi cu CO_2. Aspectul de chimie fizicală al acestei probleme a fost discutat, nu însă cel fiziologic. Dacă sîngele nu ar conţine HHb, ar fi necesar, pentru satisfacerea necesităţilor de O_2, un volum sanguin circulant de 75 de ori mai mare decît cel normal. Afinitatea HHb pentru O_2 este atît de bine adaptată, încît sîngele părăseşte plămînii complet oxigenat şi totuşi întreaga cantitate

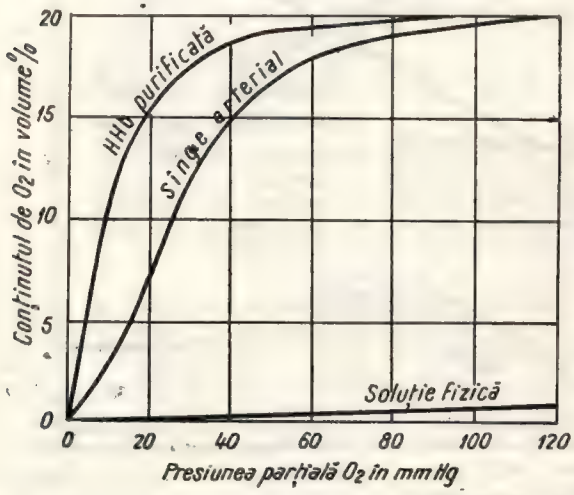


Fig. 470. — Conţinutul în O_2 al sîngelui arterial şi plasmei (soluţie fizică) şi al unei soluţii diluate de HHb purificată, la diferite presiuni parţiale ale O_2. De remarcat diferenţa de formă a curbelor de absorbţie ale HHb purificate şi sîngelui arterial şi cantitatea redusă de O_2 transportată în soluţie fizică. (După Barcroft.)

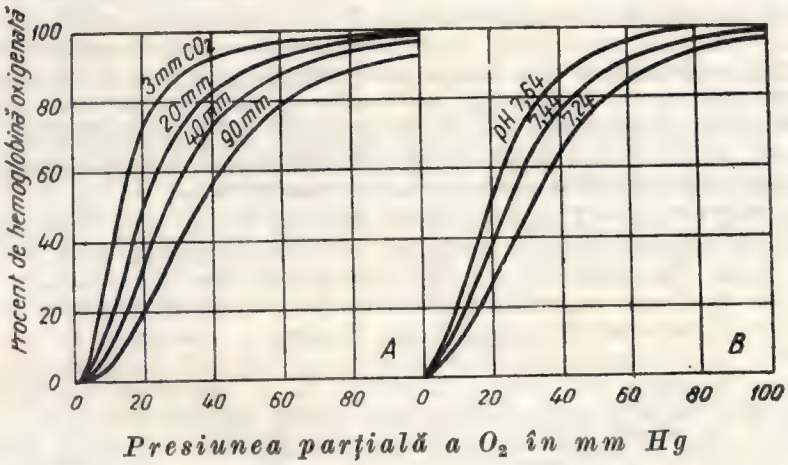
de O_2 poate fi descărcată în ţesuturi. Combinarea HHb cu O_2, HHb + $O_2 \rightleftharpoons HHbO_2$ (oxihemoglobina), este reglată de pO_2. În plămîni, la o presiune parţială de 100 mm Hg, reacţia este completă în proporţie de 97%. În ţesuturi, o proporţie de 60% din cantitatea de O_2 din sînge este eliberată la o presiune care depăşeşte 20 mm Hg.

Sîngele conţine ceva mai puţin de 15 g HHb la 100 ml. Fiecare gram de HHb se poate combina cu 1,36 ml de O_2, astfel încît sîngele complet oxigenat conţine 20 ml de O_2/100 ml de sînge (capacitatea O_2 a sîngelui). Deoarece HHb nu este complet saturată cu O_2 pînă cînd pO_2 nu atinge 150 mm Hg, sîngele arterial care părăseşte plămînii este saturat în proporţie de numai 98% [14]. Cantitatea de O_2 la 100 ml de sînge, calculată pe baza analizei unei probe, este denumită conţinutul în O_2 al sîngelui.

Curba de disociere a oxigenului. Cînd probe de sînge sînt echilibrate cu aer conţinînd O_2 la diferite presiuni parţiale, cantitatea de O_2 din sînge nu este direct proporţională cu presiunile parţiale. O reprezentare a conţinutului în O_2 luat sub observaţie fiecărei probe, în raport cu presiunile parţiale ale O_2, este net în formă de S (fig. 470). Curba de disociere a $HHbO_2$

* „HHb" se foloseşte pentru a desemna hemoglobina neionizată şi pentru a arăta că hemoglobina acţionează ca un acid.

purificate este hiperbolică. Acesta este rezultatul aşteptat, dacă O_2 se combină cu HHb pe baza reacţiei HHb + $O_2 \rightleftharpoons HHbO_2$. Studiile efectuate asupra soluţiilor de HHb purificate [5] au arătat că reacţia de oxigenare a HHb este influenţată de conţinutul în CO_2, de aciditate, de concentraţia



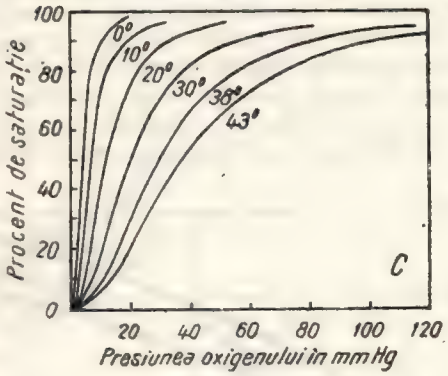


Fig. 471. — *A* — efectul CO_2 asupra curbei de disociere a O_2 din sîngele total. (După Barcroft). *B* — efectul acidităţii asupra curbei de disociere a O_2 din sînge. (După Peters şi Van Slyke). *C* — efectul temperaturii asupra curbei de disociere a O_2 din sînge. (După Roughton, capitolul al 5-lea din *Handbook of respiratory physiology*, W. M. Boothby, ed., Randolph Air Force Base, Texas, Air University, USAF School of Aviation Medicine, 1954).

ionică şi de temperatura mediului în care este dizolvată HHb. Concentraţia HHb exercită de asemenea o influenţă. Soluţii concentrate de $HHbO_2$ purificată dau curbe avînd forma netă de S, dar disocierea în formă de S a sîngelui total este probabil rezultatul însumării diferiţilor factori menţionaţi, cei mai importanţi fiind compoziţia salină a sîngelui şi forma foarte concentrată a HHb din interiorul eritrocitelor.

Forma curbei de disociere a O_2 din sînge are o importanţă fiziologică bine stabilită. Faptul că curba este în platou deasupra unei presiuni de 80 mm Hg asigură o compoziţie practic constantă a sîngelui arterial, în ciuda marilor variaţii ale presiunii alveolare de O_2. Porţiunea abruptă a curbei dintre 20 şi 60 mm Hg asigură eliberarea unei mari cantităţi de O_2 sanguin în ţesuturi, cu o presiune rezonabilă.

Efectul temperaturii asupra curbei de disociere a O_2 (fig. 471 *C*). O creştere a temperaturii va determina o deviaţie spre dreapta a curbei de

disociere a O_2. O cantitate mai redusă de O_2 este conținută în HHb la un anumit pO_2. Efectul temperaturii contribuie în oarecare măsură la eliberarea de O_2 în țesuturi, prin faptul că temperatura este puțin mai ridicată în vecinătatea celulelor cu metabolism activ decît lîngă țesuturile în repaus și este cedată o cantitate ceva mai mare de O_2. Trebuie reținut că nu toate țesuturile se află la o temperatură de 37°C. Temperatura mîinii sau labei piciorului poate să scadă pînă la 10°C sau mai jos, cu un gradient de temperatură corespunzător de-a lungul antebrațului sau al gambei. Pentru o presiune egală de O_2 din țesuturi va fi eliberată o cantitate mai redusă de O_2. Acest efect al temperaturii asupra eliberării de O_2 reprezintă un aspect important pentru extremitățile expuse la temperaturi scăzute, deoarece în aceste cazuri hemoglobina se aseamănă cu mioglobina.

Efectul CO_2 și pH asupra curbei de disociere a O_2. O creștere fie a presiunii de CO_2, fie a acidității sîngelui [9] va favoriza de asemenea disocierea $HHbO_2$ acide (fig. 471). Efectul CO_2 este deosebit de important din punct de vedere fiziologic, deoarece producerea de CO_2 de către țesuturi favorizează în mod automat transferul de O_2. De fapt, cantitatea de O_2 (sau CO_2) pe care o va conține sîngele este invers proporțională cu pCO_2 (sau pO_2) din sînge. Acțiunea CO_2 asupra eliberării de O_2 din sînge prezintă două aspecte. CO_2 mărește aciditatea sîngelui (scade pH) și formează compuși carbamino ($HHbCO_2$) cu hemoglobina. $HHbCO_2$ are o afinitate mult mai redusă pentru O_2 decît HHb [39]. Aceste reacții duc la o scădere a cantității de O_2 pe care o va conține sîngele la o anumită presiune de O_2 și ca urmare o cantitate mai mare de O_2 este pusă la dispoziția țesuturilor.

Concentrația CO_2 în sînge. Sîngele conține o cantitate redusă de CO_2 în soluție fizică; cea mai mare cantitate este transportată în combinație chimică. Formele de CO_2 combinat cunoscute în prezent sînt: acidul carbonic (H_2CO_3) și ionul de bicarbonat (HCO_3^-), prezente atît în celule, cît și

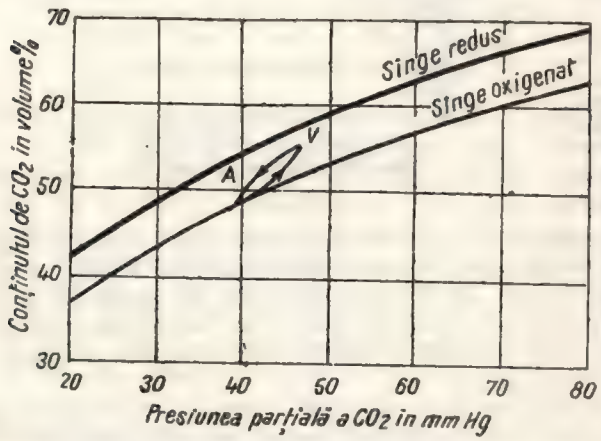


Fig. 472. — Curba de titrare a CO_2 din sîngele total. De notat că sîngele oxigenat conține mai puțin CO_2 la o anumită presiune a CO_2 decît sîngele redus. Sîngele parcurge un ciclu, indicat în *A* (sînge arterial) și *V* (sînge venos), în capilarele țesuturilor și plămînilor. (După Peters și Van Slyke.)

în plasmă, și carbaminhemoglobina ($HHbCO_2$). Toate formele de CO_2 sînt într-un echilibru chimic între ele. O altă complicație o constituie faptul că eritrocitul este relativ impermeabil față de cationi; în starea de echilibru, concentrația de HCO_3^- din celule diferă de aceea din plasmă. O curbă de disociere a CO_2 în sînge poate fi obținută în același fel ca pentru O_2. Sîngele este echilibrat cu gaze care conțin CO_2 la diferite presiuni parțiale,

iar conținutul în CO_2 al sîngelui echilibrat poate fi determinat pe baza analizei gazelor din sînge. Forma curbelor de absorbție a CO_2 pentru sîngele oxigenat și redus este prezentată în fig. 472. Aceste curbe ilustrează că disocierea CO_2 este influențată de presiunea O_2 într-un mod similar cu acela în care curba de disociere a O_2 este influențată de presiunea CO_2. Absorbția de O_2 ajută la descărcarea de CO_2 în plămîni, iar absorbția de CO_2 ajută la descărcarea de O_2 în țesuturi.

În vid, o soluție de $NaHCO_3$ cedează numai jumătate din cantitatea sa de CO_2. $2NaHCO_3 \rightleftharpoons Na_2CO_3 + CO_2 + H_2O$. Plasma se comportă ca o soluție simplă de bicarbonat, însă din bicarbonatul său este extrasă o parte mai mare în vid, din cauza prezenței fosfaților acizi și a altor acizi slabi, care ajută la îndepărtarea de CO_2. Sîngele total, pe de altă parte, va elibera toată cantitatea sa de CO_2 într-un spațiu cu vid. Diferența de comportament dintre sîngele total și plasmă sau soluții de bicarbonat se datorează proprietăților acide ale hemoglobinei. Atît HHb, cît și $HHbO_2$ pot furniza suficient H^+ pentru ca reacția $H^+ + HCO_3^- \rightleftharpoons H_2CO_3 \rightleftharpoons H_2O + CO_2$ să poată fi efectuată. $HHbO_2$ este un acid mai puternic decît HHb. În plămîni are loc următoarea serie de reacții chimice reversibile pe măsură ce O_2 pătrunde în sînge:

$$O_2 + HHb \rightleftharpoons HHbO_2 \rightleftharpoons HbO_2^- + H^+$$
$$H^+ + HCO_3^- \rightleftharpoons H_2CO_3 \rightleftharpoons H_2O + CO_2$$

$HHbO_2$ eliberează H^+ pentru a se combina cu HCO_3^-. Deoarece reacțiile sînt reversibile, o creștere fie a O_2, fie a CO_2, va dirija reacția în direcția adecvată, în concordanță cu legea acțiunii maselor. Curbele de titrare ale $HHbO_2$ și HHb cu NaOH sînt prezentate în fig. 473. Din această figură reiese că oxigenarea HHb poate furniza 0,7 mol. de H^+/mol. de O_2 absorbit pentru a se combina cu HCO_3^-.

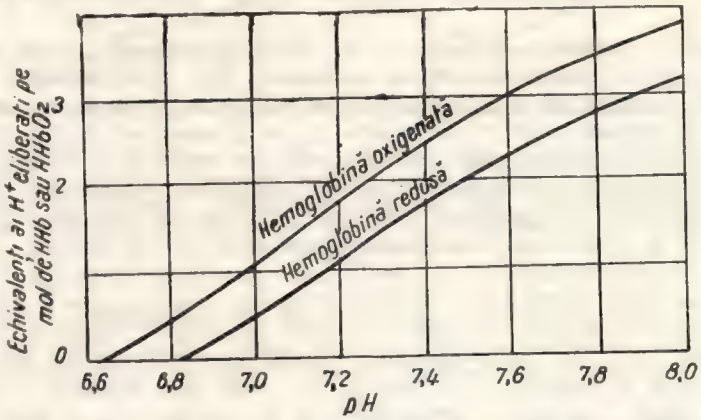


Fig. 473. — Curbele de titrare acidobazică pentru HHb oxigenată și redusă. Pe măsură ce O_2 este eliberat din HbO_2, baza mai slabă Hb^- se poate combina cu H^+ pentru a forma HHb. Pentru fiecare mol de O_2 cedat țesuturilor, 0,7 mol de H^+ proveniți din ionizarea H_2CO_3 pot fi neutralizați cu ajutorul Hb, fără o schimbare a pH (ciclu izohidric). (După Peters și Van Slyke.)

$HHbCO_2$. Aproximativ o cincime din cantitatea totală de CO_2 din sînge este transportată[43] sub forma de $HHbCO_2$ în care, după cum s-a sugerat pentru prima dată de Henriques [24], CO_2 este combinat direct cu grupele amino ale moleculelor de HHb.

$$HHbNH_2 + CO_2 \rightleftharpoons HHbNHCOOH$$

Alte molecule de proteine din sînge, pe lîngă moleculele de HHb, pot transporta probabil CO_2 în acelaşi mod. Produsul format de combinarea CO_2 cu HHb este din punct de vedere fiziologic cel mai important dintre toţi compuşii carbamino, deoarece intră într-o reacţie reversibilă cu O_2

$$O_2 + HHbCO_2 \rightleftharpoons HHbO_2 + CO_2$$

Aceasta este o reacţie importantă în cadrul schimbului respirator, deoarece oferă o modalitate rapidă [39], prin care CO_2 poate fi preluat sau eliberat fără modificări apreciabile ale pH.

Viteza reacţiilor. Seria complexă de reacţii chimice care au loc în sînge, pe măsură ce acesta cîştigă sau pierde O_2 şi CO_2, se desăvîrşeşte în timp ce sîngele trece prin capilare (0,7 secunde). Roughton [39] şi alţii au făcut cercetări asupra vitezelor diferitelor reacţii şi au constatat că toate, cu excepţia uneia, sînt suficient de rapide pentru realizarea acestui scop. Singura excepţie o reprezintă reacţia care împiedică hidratarea CO_2 ($H_2O + CO_2 \xrightarrow{lent} H_2CO_3$). În cadrul unei cercetări pentru explicarea vitezei cu care această reacţie are loc în corp, a fost descoperită o enzimă, anhidraza carbonică. Această enzimă nu este prezentă în plasmă, dar se găseşte, ca şi hemoglobina, în eritrocite. Anhidraza carbonică accelerează hidratarea CO_2 şi deshidratarea H_2CO_3, astfel încît şi aceste reacţii se completează în momentul cînd sîngele a părăsit capilarele.

Schimburile gazoase din ţesuturi

Reacţiile chimice care au loc în sînge, pe măsură ce O_2 este cedat ţesuturilor, pot fi acum prezentate rezumativ. Fig. 474 ilustrează schematic etapele importante ale acestei succesiuni de reacţii. Seria de reacţii este inversată în plămîni. CO_2 fiind produs în mod neîntrerupt în celulele tisulare, există aici la presiunile parţiale cele mai ridicate. CO_2 difuzează din celule, prin lichidul interstiţial şi pereţii capilarelor, pătrunzînd în plasmă. O parte din CO_2 reacţionează lent cu H_2O din plasmă pentru a forma H_2CO_3, care, la rîndul său, ionizează şi eliberează H^+. O parte considerabilă din H^+ se combină imediat cu proteinele plasmatice care tind să tamponeze plasma (vezi capitolul al 24-lea). Cea mai mare parte a cantităţii de CO_2 difuzează în eritrocite, unde pot avea loc două reacţii. CO_2 se poate combina cu apa la fel ca în plasmă; reacţia este însă rapidă, deoarece aici este catalizată de anhidraza carbonică. H^+ care este eventual eliberat este preluat de HbO_2^- pentru a forma HHb şi O_2 iar O_2 care rezultă difuzează în afara celulei, reprezentînd fracţiunea cea mai mare din O_2 preluat de ţesuturi din sînge. Această serie de reacţii chimice din eritrocite a fost numită ciclul *izohidric*, deoarece preluarea de CO_2 şi eliberarea de O_2 se realizează fără producerea unui exces de H^+. Puterea de tamponare a HbO_2^- permite absorbţia unei mari cantităţi de CO_2 şi eliberarea de O_2 fără o modificare accentuată a aciditătii. Excesul de HCO_3^- difuzează în afara celulei, pătrunzînd în plasmă. Această difuziune, dacă nu ar fi compensată, ar lăsa în celulă un exces de ioni pozitivi. Pentru a menţine în echilibru ionii pozitivi şi negativi, ionii Cl^- se deplasează simultan spre interiorul celulei. Echilibrul nu poate fi restabilit prin mişcarea ionilor K^+, deoarece membranele eritrocitelor sînt relativ impermeabile faţă de ionii pozitivi. Acest schimb a fost denumit *migrarea clorului* şi are un scop

util, acela de a permite unei mari cantităţi de HCO_3^- să fie transportată în plasmă. O parte din CO_2 se combină cu diferitele forme de HHb, cea mai importantă reacţie fiind cu HbO_2, deoarece această combinaţie eliberează O_2 fără să implice o modificare a pH. Corelaţiile dintre O_2 şi CO_2 în eritrocit nu constituie decît un exemplu al interdependenţei generale a O_2 şi CO_2 în decursul întregului proces de utilizare a O_2.

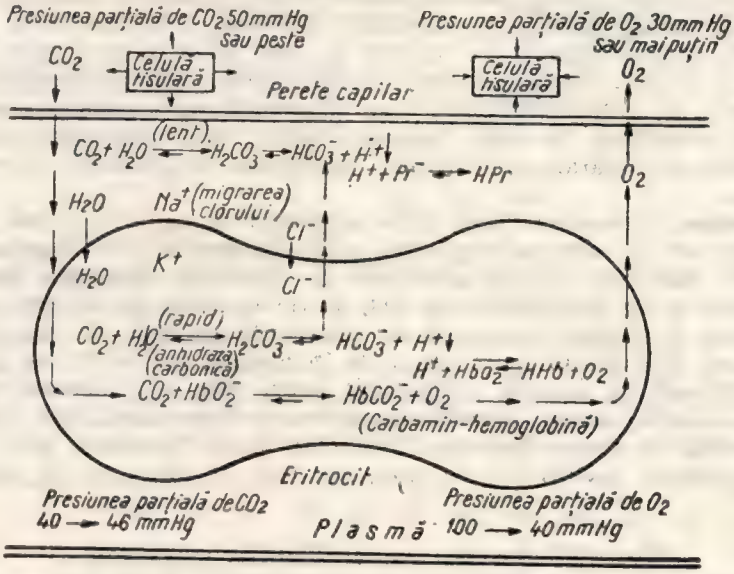


Fig. 474. — Schema reacţiilor chimice mai importante, prin care O_2 devine disponibil pentru ţesuturi. Forţele care iniţiază şi reglează schimburile gazoase sînt gradienţii presiunii parţiale a CO_2 şi O_2 între sîngele capilar şi celulele tisulare.

Alimentarea ţesuturilor cu O_2. Ţesuturile absorb din sînge cantitatea de O_2 pe care o necesită, lăsînd restul în sînge. Cantitatea absorbită pe unitatea de timp este o funcţie a fluxului sanguin prin ţesut şi a presiunii O_2 din ţesut.

Coeficientul de utilizare a O_2 este definit ca fiind diferenţa arteriovenoasă a concentraţiei de O_2, împărţită cu concentraţia de O_2 din sîngele arterial. Creierul are un coeficient de 6,7/19,6 = 34%. Muşchii activi pot îndepărta toată cantitatea de O_2 din sînge, coeficientul de utilizare a O_2 fiind astfel aproape 100%. Cînd activitatea ţesuturilor şi necesitatea lor în O_2 creşte, o cantitate suplimentară de O_2 poate fi furnizată numai pe baza unui flux sanguin crescut prin ţesuturi, întrucît conţinutul în O_2 al sîngelui nu poate fi mărit. Gradientul de presiune dintre capilare şi celulele active creşte atît datorită faptului că alimentarea cu sînge a crescut, cît şi ca urmare a utilizării O_2 de către celule într-un ritm mai rapid. Sîngele venos care se întoarce de la aceste celule conţine mai puţin O_2 decît în mod normal şi coeficientul de utilizare a O_2 este mărit. O creştere triplă sau mai mare a vitezei de perfuzie sanguină plus o creştere triplă sau mai

mare a coeficientului de utilizare a O_2 pot să reprezinte o creştere de 9 ori sau mai mare a vitezei de eliberare a O_2 în ţesuturile cu activitate crescută.

Respiraţia şi echilibrul acidobazic. Corpul are multe posibilităţi de apărare împotriva unei modificări a echilibrului său acidobazic (vezi capitolul al 24-lea). Am văzut modul cum au loc transportul şi schimburile de O_2 şi CO_2 în sînge, fără o modificare accentuată a pH. Aciditatea sîngelui creşte numai foarte puţin pe măsură ce sîngele trece prin ţesuturi.

Corpul ca un întreg este tamponat de un mecanism fiziologic [23]. Respiraţia este în aşa fel reglată (capitolul al 38-lea), încît presiunea parţială a CO_2 din sîngele arterial nu deviază în mod normal prea mult faţă de valoarea de 40 mm Hg. Dacă producţia de CO_2 din corp creşte puţin, creşte şi ventilaţia, iar eliminarea de CO_2 se adaptează rapid pentru a se păstra echilibrul acidobazic în corp. Într-un anumit sens, respiraţia reprezintă prima linie de apărare a corpului împotriva modificărilor echilibrului acidobazic.

Rezumat. Fenomenele unui ciclu respirator (o respiraţie) pot fi urmărite în fig. 469. La sfîrşitul expiraţiei, aerul din spaţiul mort anatomic este acela care părăseşte ultimul alveolele. În intervalul dinaintea inspiraţiei, O_2 continuă să fie îndepărtat, iar CO_2 să fie introdus în alveole, la viteze determinate de fluxul sanguin şi de presiunile parţiale. În timpul inspiraţiei, gazul din spaţiul mort pătrunde în alveole, iar aerul sau gazul inspirat pătrunde în plămîni şi diluează gazul care este dinainte prezent, amestecîndu-se cu acesta. Alveolele au astfel de dimensiuni, încît difuziunea nu reprezintă un factor limitativ. Unele din aceste fenomene pot fi măsurate cu ajutorul analizorilor de gaze, aşa cum se arată în fig. 469.

Ecuaţii pentru schimburile gazoase

Înţelegerea relaţiei dintre O_2 şi CO_2, care este utilă în soluţionarea curentă a problemelor de respiraţie, este posibilă printr-un studiu atent al diagramei O_2—CO_2 din fig. 475. Ca orice reprezentare privită în ansamblul său, fig. 475 pare complicată la prima vedere, dar înţelesul său se clarifică la o examinare mai atentă. Elementele de bază sînt valabile pentru pCO_2 pe abscisă şi pentru pO_2 pe ordonată. Liniile orizontale sînt linii de referinţă pentru volumul total de CO_2 prezent, iar liniile verticale reprezintă valorile de referinţă pentru volumele procentuale ale oxihemoglobinei. În orice raport de schimb respirator se poate găsi un punct specific pe liniile care reprezintă valoarea R. Sînt arătate numai două linii R; celelalte pot fi construite cu uşurinţă pe baza ecuaţiilor pentru gaze, redate mai jos. Valorile pO_2 şi pCO_2 vor fi influenţate de ventilaţia alveolară ($\dot{V}_A$). Dacă $\dot{V}_A$ este exprimat în l/min. (BTPS) pentru absorbţia a 100 ml O_2, atunci valoarea pentru 2 sau 5 apare redată de-a lungul liniilor verticale ale diagramei. Un ultim factor se referă la irigaţia sanguină ($\dot{Q}_B$). Pentru o anumită compoziţie a sîngelui venos şi a aerului inspirat, tensiunile alveolare sau arteriale de gaz sînt determinate de acest raport. Acest factor poate fi introdus în diagramă sub forma $\dot{V}_A/\dot{Q}_B$, unde acest raport este egal cu

$$\frac{\dot{V}A}{\dot{Q}B} = \frac{0{,}864\ O_2\ (\text{arterial-venos})\ R}{PA_{CO_2}}$$

Constanta 0,864 este utilizată pentru a transforma valorile în volumele adecvate de gaz. Linia trece prin rapoartele notate cu 0,7, 1,5, 2,6 şi 11,0. Un volum infinit va intersecta la o valoare de aer pentru O_2 şi CO_2. Valorile pCO_2 şi pO_2 din aerul alveolar şi sîngele alveolar vor fi diferite dacă există un gradient de difuziune. Astfel va fi trasată o linie R diferită pentru sînge [38].

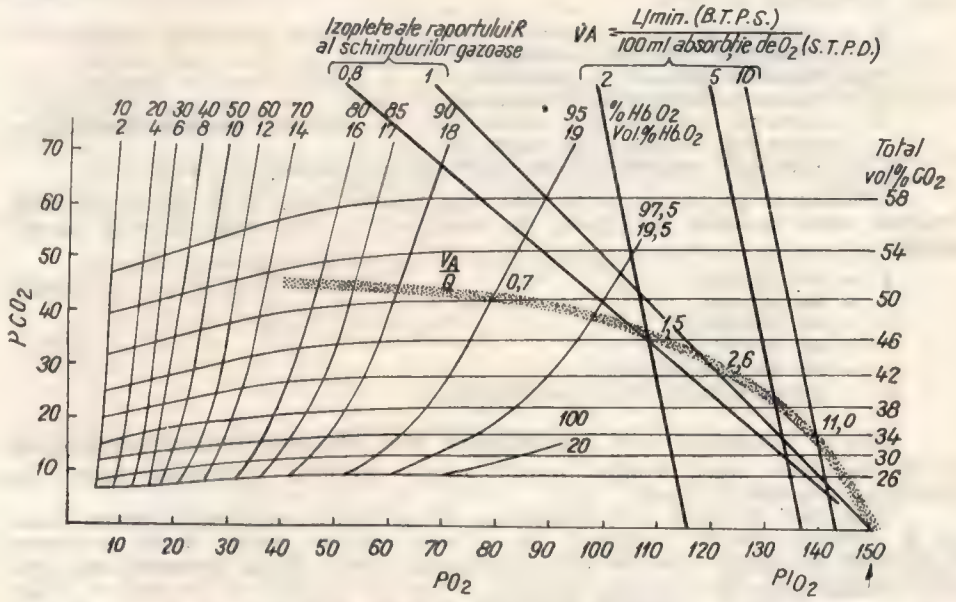


Fig. 475. — Coordonatele reprezintă pO_2 şi pCO_2. Liniile orizontale groase sînt linii de referinţă pentru CO_2 din sîngele total în volume %. Liniile verticale curbe reprezintă volume % de O_2 din sîngele total cu hemoglobină normală; acestea pot fi reprezentate şi ca procent de saturaţie. Cu punctul de plecare la un PI_{O_2} de 150 mm sînt două linii *R*, 1,0 şi 0,8. Liniile verticale înclinate reprezintă ventilaţia alveolară pe 100 cm^3 de absorbţie de O_2. Linia punctată curbă îşi are punctul de plecare la stînga cu sînge venos amestecat — nu există ventilaţie alveolară — şi trece prin rapoartele $\dot{V}_A/Q$ arătate. Dacă oxigenul inspirat se află la 150 mm Hg, iar pO_2 alveolar este 100, la $R = 0,8$, pCO_2 va fi de 40 mm Hg şi sîngele va conţine aproximativ 48 volume % CO_2; în cazul unei hemoglobine normale, vor fi transportate aproximativ 19,5 volume % de O_2. Pentru menţinerea acestei valori va fi necesară o ventilaţie alveolară de aproximativ 1,7 litri la 100 cm^3 absorbţie de oxigen. (După Rahn şi Fenn, *The oxygen-carbon dioxide diagram,* Wright Air Development Center, 1953.)

Volumul şi compoziţia diferitelor fracţiuni de gaze expirate pot fi determinate într-o varietate de condiţii experimentale. Pe baza rezultatelor unor astfel de analize este posibilă calcularea multor cantităţi fiziologice importante în legătură cu consumul de O_2, producerea de CO_2, coeficientul respirator metabolic, saturaţia în O_2 a sîngelui arterial, eficienţa ventilaţiei pulmonare şi echilibrele acidobazice. În trecut, se obişnuia să se trateze fiecare din aceşti factori separat şi să se efectueze calcule detaliate pentru fiecare porţiune de gaz exalat şi pentru fiecare variabilă considerată. Se ştie astăzi că toate calculele de acest fel nu reprezintă decît cazuri speciale ale unor ecuaţii generale care pot fi aplicate oricărei porţiuni de gaze exalate şi care includ implicit toate variabilele corelate. De exemplu, calculele detaliate utilizate în determinarea clinică a coeficientului respirator prin metoda Tissot nu reprezintă decît un caz special al unor ecuaţii generale, care indică şi compoziţia gazului alveolar sau procentul de oxigen necesar în aviaţie la diferite altitudini.

Definirea și utilizarea simbolurlor

Multe serii de simboluri au fost utilizate pentru reprezentarea variabilelor respiratorii. În 1950, un grup de fiziologi clinicieni și cercetători, interesați în problemele respirației, s-au întîlnit pentru a standardiza definițiile și simbolurile utilizate în lucrarea de față [1].

Principalele variabile

V — volumul de gaz în general. Trebuie stabilite presiunea, temperatura și procentul saturației cu vapori de apă.
P — presiunea gazoasă în general.
F — concentrația fracțională în gaz *uscat*.
R — raportul schimburilor respiratorii în general (sau coeficient respirator R.Q.); volum CO_2/volum O_2.
f — frecvența respiratorie în respirații pe unitate de timp.

Localizarea în faza gazoasă este reprezentată prin litere majuscule mici, imediat după variabila principală. De exemplu: V_E reprezintă volumul de gaz expirat.

I — aer inspirat.
E — aer expirat.
A — aer alveolar.
T — aer curent.
D — aer din spațiul mort.
B — barometric (atmosfera ambiantă).

Specia moleculară este reprezentată prin simbolul chimic complet, în litere majuscule mici, urmînd imediat după variabila principală. Astfel $\dot{V}_{O_2}$ reprezintă volumul de oxigen.

Cînd este necesară atît localizarea, cît și specia moleculară, prima literă va fi utilizată pentru localizare, iar a doua pentru specie. Astfel presiunea oxigenului din gazul alveolar este reprezentată prin $P_{A_{O_2}}$. În acest caz, simbolul chimic apare ca un indice inferior.

Simboluri speciale și prescurtări

$\dot{X}$ — Punctul de deasupra simbolului reprezintă un raport. Astfel $\dot{V}_{O_2}$ reprezintă volumul de oxigen pe unitatea de timp.
s — indice pentru a arăta potențialul de echilibru.
STPD — temperatură standard, presiune standard, uscat (0°C, 760 mm Hg).
BTPS — temperatura corpului, presiune, saturată cu vapori de apă.
ATPS — temperatura ambiantă, presiune, saturată cu vapori de apă.

Ecuații ale gazului respirator și aplicațiile lor

Toate formele ecuațiilor pentru gazul respirator provin din trei egalități evidente sau ecuații. Să considerăm volumul (măsurat în STPD) al oricărei porțiuni alicote de gaz care a fost supusă unui schimb respirator. Pentru convenință, să considerăm volumul total de gaz expirat într-o perioadă dată (V_E), deși exact aceleași relații se vor putea aplica unei părți alicote de gaz alveolar (V_A) sau oricărei alte părți de gaz exalat.

Ecuația 1. Volumul de gaz expirat este egal cu volumul de gaz inspirat minus oxigenul consumat plus bioxidul de carbon produs. Astfel:

$$V_E = V_I - V_{O_2} + V_{CO_2} \qquad (I)$$

Ecuația 2. Volumul de oxigen consumat din gazul inspirat este egal cu volumul de oxigen inspirat din V_I, minus volumul de oxigen expirat din V_E. Astfel:

$$V_{O_2} = F_{I_{O_2}} \cdot V_I - F_{E_{O_2}} \cdot V_E \qquad (II)$$

Ecuația 3. Volumul de bioxid de carbon produs din gazul expirat este egal cu volumul de bioxid de carbon din V_E minus volumul de bioxid de carbon din V_I, Astfel:

$$V_{CO_2} = F_{E_{CO_2}} \cdot V_E - F_{I_{CO_2}} \cdot V_I \qquad (III)$$

Pentru majoritatea aplicațiilor practice, fracțiunea CO_2 din gazul inspirat este neglijabilă și în acest caz:

$$V_{CO_2} = F_{E_{CO_2}} \cdot V_E \qquad (III')$$

Aceste trei relații de egalitate conțin implicit toate variabilele care prezintă în mod obișnuit interes în calculele legate de compoziția gazelor respiratorii. Din acestea, cu ajutorul cunoștințelor elementare de algebră, derivă următoarele aplicații:

Aplicația 1. Pentru calcularea valorii consumului de oxigen ($\dot{V}_{O_2}$) din volumul de gaz expirat și compoziția gazului expirat și inspirat, să presupunem $F_{I_{CO_2}} = 0$.

În acest caz considerăm că $\dot{V}_E$ este volumul (STPD) expirat pe minut. Înlocuind II și III în I vom avea:

$$\dot{V}_E = V_I - (F_{I_{O_2}} \cdot \dot{V}_I - F_{E_{O_2}} \cdot \dot{V}_E) + F_{E_{CO_2}} \cdot V_E$$

de unde:

$$\dot{V}_I = \dot{V}_E (1 - F_{E_{O_2}} - F_{E_{CO_2}}) \div (1 - F_{I_{O_2}})$$

Înlocuind această valoare a lui $\dot{V}_I$ în II avem:

$$\dot{V}_{O_2} = \frac{\dot{V}_E}{(1-F_{I_{O_2}})} \times (F_{I_{O_2}} - F_{I_{O_2}} \cdot F_{E_{CO_2}} - F_{E_{O_2}}) \qquad (1)$$

Trebuie subliniat că $\dot{V}_E$, care este de obicei măsurat într-un spirometru la ATPS trebuie să fie corectat la STPD. Cînd CO_2 este prezent în gazul inspirat, rezolvarea celor trei egalități este mai dificilă și ecuația 1 devine:

$$\dot{V}_{O_2} = \dot{V}_E \frac{[F_{I_{O_2}} (1 - F_{E_{CO_2}}) - F_{E_{O_2}} (1 - F_{I_{CO_2}})]}{(1 - F_{I_{O_2}} - F_{I_{CO_2}})} \qquad (1')$$

Aplicația 2. Pentru calcularea valorii producției de CO_2 ($\dot{V}_{CO_2}$) din volumul gazului expirat și compoziția gazului expirat și inspirat.

Cu condiția ca CO_2 din gazul inspirat să fie neglijabil, această aplicație se obține direct din ecuația III' unde V_E se referă la volumul total de gaz expirat pe minut (STPD).

$$\dot{V}_{CO_2} = F_{E_{CO_2}} \cdot \dot{V}_E \qquad (2)$$

Cînd CO_2 este prezent în gazul inspirat, rezolvarea celor trei egalități este de asemenea dificilă și vom avea:

$$\dot{V}_{CO_2} = \dot{V}_E \frac{[F_{E_{CO_2}} (1 - F_{I_{O_2}}) - F_{I_{CO_2}} (1 - F_{E_{O_2}})]}{(1 - F_{I_{O_2}} - F_{I_{CO_2}})} \qquad (2')$$

Aplicația 3. Pentru calcularea coeficientului schimbului de gaz respirator, $R = \dot{V}_{CO_2}/\dot{V}_{O_2}$. Cu condiția ca $F_{I_{CO_2}}$ să fie neglijabil, putem înlocui ecuația 2 ÷ ecuația 1 de unde:

$$R = \frac{F_{E_{CO_2}} (1 - F_{I_{O_2}})}{F_{I_{O_2}} - F_{I_{O_2}} \cdot F_{E_{CO_2}} - F_{E_{O_2}}} \qquad (3)$$

De notat că R este independent de V_E și include numai fracțiunile de O_2 și CO_2 din gazul inspirat și expirat. Deoarece egalitățile din care se deduce R

se aplică la orice porţiune a gazului eliminat, ecuaţia poate fi aplicată unei probe „alveolare" sau oricărei alte porţiuni de gaz care a fost supusă schimbului respirator. Astfel, în cazul gazului alveolar,

$$R_A = \frac{F_{A_{CO_2}}(1 - F_{I_{O_2}})}{F_{I_{O_2}} - F_{I_{O_2}} \cdot F_{A_{CO_2}} - F_{A_{O_2}}} \qquad (3')$$

Aplicaţia 4. Pentru calcularea presiunilor de oxigen şi bioxid de carbon din gazul alveolar.

Pentru aplicaţii care se referă la echilibrele acidobazice, la difuziunea oxigenului în plămîni sau la saturaţia cu oxigen arterial, se obişnuieşte frecvent să se exprime fracţiunile de gaz prin presiunile parţiale aşa cum există în plămîni sau în sînge. Pentru aceasta este necesar să introducem definiţiile

$$F_{A_{O_2}} = \frac{P_{A_{O_2}}}{P_B - 47} \text{ şi } F_{A_{CO_2}} = \frac{P_{A_{CO_2}}}{P_B - 47},$$

unde $P_{A_{O_2}}$ şi $P_{A_{CO_2}}$ reprezintă presiunile parţiale exercitate de aceste gaze în faza alveolară, iar P_B—47 este presiunea totală (barometrică) pentru toate gazele uscate. (Presiunea vaporilor de apă = 47 mm Hg la temperatura corpului). Introducînd aceste definiţii în ecuaţia 3, obţinem :

$$R = \frac{\frac{P_{A_{CO_2}}}{(P_B - 47)}(1 - F_{I_{O_2}})}{F_{I_{O_2}} - F_{I_{O_2}} \frac{R_{A_{CO_2}}}{(P_B - 47)} - \frac{P_{A_{O_2}}}{(P_B - 47)}} = \frac{P_{A_{CO_2}}(1 - F_{I_{O_2}})}{F_{I_{O_2}}(P_B - 47 - P_{A_{CO_2}}) - P_{A_{O_2}}}$$

Rezolvînd această ecuaţie pentru $P_{A_{O_2}}$ obţinem :

$$P_{A_{O_2}} = F_{I_{O_2}}(P_B - 47) - P_{A_{CO_2}}\left[F_{I_{O_2}} + \frac{(1 - F_{I_{O_2}})}{R_A}\right] \qquad (4)$$

Această ecuaţie (4) reprezintă o mare importanţă practică în aviaţie şi constituie astăzi baza specificaţiilor pentru oxigen în aviaţie. Trebuie remarcat că la persoane cu CO_2 alveolar normal (39 mm Hg) şi cu un coeficient de schimb respirator normal ($R_A = 0{,}82$), singurii factori care determină presiunea oxigenului alveolar (şi deci saturaţia în oxigen a sîngelui) sînt presiunea barometrică (altitudinea) şi fracţiunea de oxigen din gazul inspirat. Astfel, cu ajutorul ecuaţiei 4 este posibil să specificăm fracţiunea necesară de oxigen la orice altitudine pentru a menţine o anumită presiune a oxigenului alveolar. Această formă de ecuaţie are de asemenea o importanţă evidentă în utilizarea terapeutică a oxigenului, deoarece defineşte fracţiunea de oxigen din gazul inspirat care trebuie utilizată pentru a obţine orice presiune dorită de oxigen alveolar.

$P_{A_{O_2}}$ poate fi exprimat ca o funcţie a absorbţiei de oxigen.

$$P_{A_{O_2}} = P_{I_{O_2}} - \frac{0{,}864\ \dot{V}_{O_2}(1 - F_{I_{O_2}})}{\dot{V}_A} - F_{I_{O_2}} P_{A_{CO_2}}$$

$$\dot{V}_A = \frac{0{,}864\ \dot{V}_{O_2} R}{P_{A_{CO_2}}}$$

Pe baza principiului lui Fick, $\dot{V}_{O_2} = Q(Ca_{O_2} - Cv_{O_2}$

$$\dot{V}_A = \frac{0{,}864\ Q(Ca_{O_2} Cv_{O_2})\ R}{P_{A_{CO_2}}}$$

unde Q reprezintă fluxul sanguin, Ca_{O_2} conţinutul de oxigen arterial, C_{VO_2} conţinutul de oxigen venos, iar 0,864 este un factor numeric pentru a corecta pe $\dot{V}_A$ (BTPS) în STPD, deoarece $\dot{V}_{O_2}$ este în mod normal exprimat la STPD. Această ecuaţie duce la relaţia din fig. 475.

Relaţiile dintre aerul alveolar şi cel expirat; spaţiul mort respirator

Aerul total eliminat diferă în compoziţia sa de aerul alveolar ca rezultat al spaţiului mort fiziologic. Aerul alveolar rămînînd în arborele respirator, aerul din „spaţiul mort" (V_D) este reabsorbit în alveole la începutul inspiraţiei curente următoare (V_T). Astfel, volumul de aer nou din atmosferă care ajunge realmente în alveole este $V_T - V_D$. Spre deosebire de minut-volumul respirator total ($V_E = V_T \cdot f$), minut-volumul *efectiv* sau *ventilaţia alveolară* este numai $V_A = (V_T - V_D)\, f$.

Formula lui Bohr pentru spaţiul mort respirator. Am văzut că volumul spaţiului mort la un individ normal, antrenat într-o activitate uşoară, variază de la o pătrime la o treime din volumul curent; la bolnavii cu afecţiuni pulmonare poate fi considerabil mai mare. Spaţiul mort reprezintă deci o cantitate foarte importantă care trebuie luată în considerare. El este evaluat de obicei cu ajutorul formulei lui Bohr care a fost stabilită în modul următor: să considerăm că V_X reprezintă volumul de O_2, CO_2 sau gaz străin eliminat în atmosferă într-o singură respiraţie curentă:

$$V_X = V_D \cdot F_{I_X} + (V_T - V_D) \cdot F_{A_X} = V_T F_{E_X}$$

Eliminînd V_X şi rezolvînd pentru V_D, obţinem:

$$V_D = V_T \cdot \frac{(F_{E_X} - F_{A_X})}{(F_{I_X} - F_{A_X})} \qquad (5)$$

Dacă spaţiul mort este cunoscut din alte măsurători, atunci ecuaţia (5) permite calcularea compoziţiei aerului alveolar pe baza compoziţiei aerului expirat şi a volumului curent. Astfel, modificînd ecuaţia 5 obţinem:

$$F_{A_X} = \frac{V_T \cdot F_{E_X} - V_D \cdot F_{I_X}}{V_T - V_D} \qquad (5')$$

Este raţional să precizăm specia moleculară folosită, de exemplu: $V_{D_{CO_2}}$ sau $V_{D_{O_2}}$, deoarece spaţiul mort (aşa cum se determină pe baza formulei lui Bohr) nu este în mod necesar identic pentru toate gazele. Şi spaţiul mort determinat prin metodele convenţionale (ecuaţia 5) are proprietatea ciudată de a creşte proporţional cu volumul curent. Semnificaţia acestor variaţii ale spaţiului mort fiziologic nu a fost explicată în mod satisfăcător şi interpretarea lor cere o mare atenţie. Aceste variaţii pot fi asociate cu diferenţe în definirea aerului „alveolar". Este foarte probabil că metodele obişnuite pentru prelevarea probelor de aer alveolar au dus la valori eronate pentru F_{A_X}, în special în cazul unor volume curente mari.

Relaţii între ventilaţie şi metabolism

Este o observaţie curentă că, în timpul unui efort, consumul de oxigen are loc la un ritm mai accentuat, iar respiraţia este de asemenea mai profundă şi mai frecventă. Relaţia dintre consumul metabolic de oxigen şi venti-

lația alveolară efectivă nu este însă întîmplătoare; ea poate fi analizată cantitativ, după cum urmează:

$$\dot{V}_{CO_2} = F_{A_{CO_2}} \cdot V_A$$

unde $\dot{V}_A$ = volumul pe minut, STPD.

Dar $\dot{V}_{CO_2} = R \cdot \dot{V}_{O_2}$, de unde

$$\dot{V}_A = \frac{R}{F_{A_{CO_2}}} \cdot \dot{V}_{O_2} = \frac{R\,(P_B - 47)}{P_{A_{CO_2}}} \cdot \dot{V}_{O_2} \qquad (6)$$

Ecuația (6) constituie baza interpretării datelor experimentale obținute în timpul efortului. O examinare a acestei corelații scoate la iveală următoarele aspecte fundamentale:

a) pentru orice ritm al consumului de oxigen în „steady-state"-ul schimbului respirator (R = Rs), presiunea de CO_2 alveolar este în corelație cu ventilația efectivă. O dublare a ventilației alveolare va determina exact înjumătățirea presiunii de CO_2 alveolar. Presiunea de CO_2 din alveole (și deci din sîngele arterial) este determinată exclusiv de raportul dintre consumul metabolic de oxigen și ventilație.

b) Invers, dacă presiunea de CO_2 rămîne constantă, ventilația trebuie să crească în proporție precisă cu consumul de oxigen. În condiții normale, în care $P_{A_{CO_2}} = 39$ mm Hg, $P_B = 760$ mm Hg și $R = Rs = 0{,}90$, vom avea:

$$\dot{V}_A = \frac{0{,}9 \times (760 - 47)}{39} \cdot \dot{V}_{O_2} = 16 \times \dot{V}_{O_2}$$

De aceea putem afirma că, pentru a menține CO_2 alveolar normal (și deci CO_2 normal în sîngele arterial), ventilația trebuie să fie de 16 ori mai mare decît consumul de oxigen la toate nivelurile de activitate. Orice deviere de la această relație simplă denotă o modificare a CO_2 alveolar.

Rezumat al ecuațiilor respiratorii

1. Consumul de oxigen pe unitatea de timp. Exprimat în vol./min., STPD. $F_{I_{CO_2}}$ este presupus a fi egal cu 0.

$$\dot{V}_{O_2} = \frac{\dot{V}_E}{(1 - F_{I_{O_2}})}(F_{I_{O_2}} - F_{I_{O_2}} \cdot F_{E_{CO_2}} - F_{E_{O_2}})$$

2. Producerea de CO_2 pe unitatea de timp. Exprimat în vol./min., STPD, $F_{I_{CO_2}}$ este presupus a fi egal cu 0.

$$\dot{V}_{CO_2} = \dot{V}_E \times F_{E_{CO_2}}$$

3. Raportul schimbului respirator. Fracțiunile de aer expirat pot reprezenta aerul alveolar, aerul expirat total sau orice altă parte a aerului eliminat. $F_{I_{CO_2}} = 0$.

$$R = \frac{F_{E_{CO_2}}(1 - F_{I_{O_2}})}{F_{I_{O_2}} - F_{I_{O_2}} \cdot F_{E_{CO_2}} - F_{E_{O_2}}}$$

4. Presiunea oxigenului din aerul alveolar. $F_{I_{CO_2}}$ este presupus a fi egal cu 0.

$$P_{A_{O_2}} = F_{I_{O_2}}(P_B - 47) - P_{A_{CO_2}}\left(F_{I_{O_2}} + \frac{(1 - F_{I_{O_2}})}{R}\right)$$

5. Spaţiul mort respirator pentru orice gaz, x. (Formula lui Bohr).

$$V_{D_X} = V_T \frac{(F_{E_X} - F_{A_X})}{F_{I_X} - F_{A_X})}$$

6. Relaţia dintre ventilaţie şi metabolism.

$$\dot{V}_A = \frac{R\ (P_B - 47)}{P_{A_{CO_2}}} \times \dot{V}_{O_2}$$

Corelaţii clinice

Ori de cîte ori celulele corpului nu pot utiliza suficient O_2 pentru a-şi exercita funcţia normală, se spune că ele prezintă *anoxie.* Dacă ele nu primesc o cantitate suficientă de O_2 din sînge, se produce starea denumită *anoxemie.* Lipsa de O_2 reprezintă o stare extrem de periculoasă pentru integritatea corpului. După cum a arătat Haldane [20], „anoxemia" nu cauzează numai „încetarea funcţionării unei maşini, ci reprezintă totodată distrugerea totală a maşinii respective". De obicei, corpul dispune de mijloace eficiente pentru a preveni anoxia, dar în condiţii neobişnuite chiar şi o anoxie uşoară determină un cerc vicios care, dacă nu este întrerupt, duce la o distrugere rapidă şi la moarte.

Pot fi diferenţiate patru tipuri generale de anoxie. Delimitarea acestor tipuri se bazează pe factorii fiziologici descrişi mai sus şi permite o clasificare raţională a anoxiilor clinice *. 1. *Anoxia stagnantă* este determinată de reducerea fluxului sanguin prin ţesuturi. 2. *Anoxia anoxică* este provocată de tulburarea schimbului de O_2 prin plămîni sau a unei etape precedente a respiraţiei. 3. *Anoxia anemică* se produce în caz de reducere a capacităţii sîngelui de a transporta O_2. 4. *Anoxia histotoxică* are loc cînd celulele tisulare nu pot utiliza cu eficienţă O_2 care le este pus la dispoziţie. Fig. 476 arată că cunoaşterea conţinutului de O_2 şi a saturaţiei procentuale a sîngelui arterial şi venos dă posibilitatea de a deosebi diferitele tipuri de anoxie. Conţinutul în O_2 al sîngelui arterial este normal în anoxia histotoxică şi stagnantă şi este redus în anoxia anoxică şi anemică. Conţinutul în O_2 al sîngelui venos este mai mic decît cel normal în anoxia stagnantă, anoxică sau anemică şi este mai mare decît cel normal în anemia histotoxică.

Anoxia stagnantă. Cînd fluxul sanguin este redus, ia naştere anoxia stagnantă. Reducerea fluxului poate fi locală ca urmare a unei tulburări a circulaţiei periferice, ca în spasmul arterial, boala Raynaud, embolie şi alte afecţiuni ale vaselor sanguine. Reducerea fluxului poate fi generală, aşa cum este cazul în şoc, în insuficienţa cardiacă şi în colapsul vasomotor. În timpul anumitor manevre ale unui avion, se pot produce la aviatorul respectiv scurte perioade de anoxie stagnantă în retină şi creier, ducînd la pierderea vederii, urmată de pierderea cunoştinţei. Inima nu poate pompa sînge pentru a se opune forţelor centrifuge mari dezvoltate în timpul manevrelor rapide, iar creierul este lipsit de sînge. Oprirea circulaţiei sîngelui spre creier duce la pierderea cunoştinţei în decurs de 6 secunde (sincopă sau lipotimie). În anoxia stagnantă conţinutul în O_2 al sîngelui arterial este normal, dar

* Primele trei forme au fost iniţial descrise de Barcroft [3], iar a patra de Peters şi Van Slyke [36].

saturaţia procentuală a sîngelui venos este scăzută. Sîngele curge prin ţesuturi mai încet decît de obicei, iar ţesuturile preiau mai mult O_2 pe unitatea de volum de sînge.

Anoxia anoxică. Reducerea pO_2 din sîngele arterial dă naştere anoxiei anoxice. Efectele sale sînt generale şi ea poate fi produsă de orice stare care determină o reducere a cantităţii de O_2 disponibilă pentru formarea oxi-

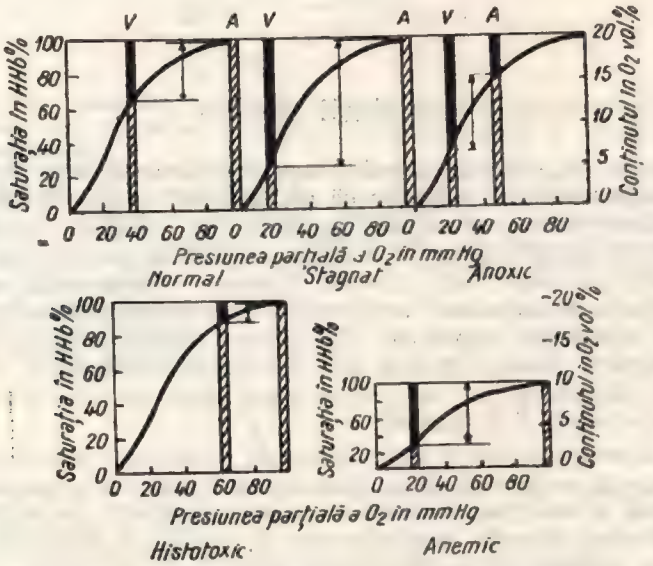


Fig. 476. — Compoziţia sîngelui arterial (*A*) şi venos (*V*) găsită în diferite tipuri de anoxie şi relaţia acestora cu curba de absorbţie a O_2 de către hemoglobină. Suprafeţele haşurate arată cantitatea $HHbO_2$ prezentă în sînge. Cantitatea de O_2 îndepărtată din sînge pe măsură ce acesta trece prin ţesuturi este exprimată ca diferenţa între conţinutul sîngelui arterial şi al celui venos în O_2. (După Means).

hemoglobinei sau care împiedică trecerea O_2 din aer în sîngele din plămîni. Anoxia anoxică se produce în pneumonie, înnec şi paralizia muşchilor respiratori; ea apare de asemenea în urma respirării unui aer sărac în O_2. Pericolul anoxiei anoxice limitează altitudinile la care oamenii pot ajunge în ascensiuni pe munţi sau în zborul cu avionul. Paul Bert [8] a demonstrat în 1870 că efectele nocive ale presiunilor barometrice reduse sînt de fapt efectele unui pO_2 redus. Zborurile cu avionul la înălţimi mari, efectuate în zilele noastre, ar fi imposibile fără un echipament corespunzător, care să asigure O_2 la presiuni parţiale de aproximativ 150 mm Hg. Anoxia anoxică este indicată de un procent redus al saturaţiei cu O_2 a sîngelui arterial. Valoarea pO_2 din sîngele venos este de asemenea scăzută, deoarece ţesuturile îşi extrag cantitatea necesară din conţinutul redus în oxigen al sîngelui arterial.

Anoxia histotoxică. Cînd celulele ţesuturilor sînt incapabile să utilizeze O_2, ia naştere anoxia histotoxică. Alcoolul, narcoticele şi substanţe toxice ca cianurile influenţează capacitatea celulelor de a utiliza O_2 disponibil, chiar dacă alimentarea cu oxigen este perfect normală. În anoxia histotoxică, ni-

velul saturației venoase de O_2 este mai ridicat decît cel normal. Sîngele care circulă prin țesuturi nu-și pierde oxigenul, deoarece sistemul de oxidare a celulelor nu-l poate primi. Anoxia produsă poate fi generală sau locală, sediul său fiind în funcție de răspîndirea substanțelor nocive care au cauzat-o.

Anoxia anemică. Dacă capacitatea sîngelui de a transporta O_2 este redusă, se produce anoxia anemică. Această capacitate poate descreşte, fie din cauza unei cantități insuficiente de HHb în sînge, fie din cauza modificării unei părți a HHb, în așa fel încît nu mai poate transporta O_2. Efectele sînt generale. O pierdere inițială de HHb are loc în anemie în urma unei hemoragii. Nitriții, cloratii și multe alte substanțe, pot transforma HHb în methemoglobină, o formă modificată de HHb care nu se poate combina reversibil cu O_2. Oxidul de carbon produce anoxia anemică prin blocarea grupelor reactive de HHb cu care se combină O_2. În timpul anoxiei anemice, conținutul în O_2 al sîngelui arterial este redus, iar acela al sîngelui venos este diminuat în mod corespunzător pentru a asigura cantitățile necesare de O_2.

Efectele lipsei de oxigen. În general, simptomele asociate cu anoxia depind mai mult de rapiditatea cu care se dezvoltă starea de anoxie și de gradul de anoxie atins, decît de tipul de anoxie prezent. Acest lucru este ușor de înțeles, deoarece semnele și simptomele reprezintă expresia unei funcții deficitare a celulelor anoxice; tipul de anoxie devine important numai cînd se pune problema tratamentului. Micile deosebiri care există între tipurile de anoxie (cu excepția anoxiei histotoxice) se explică prin diferențele de presiune parțială la care o anumită cantitate de O_2 poate fi eliberată. În anoxia histotoxică, consecințele unei blocări selective a unei anumite reacții chimice din lanțul oxidativ pot diferi în mare măsură de urmările imposibilității de a asigura o cantitate adecvată de O_2 pentru etapele finale. Simptomele anoxiei acute, care se dezvoltă rapid, sînt asemănătoare acelora ale unei intoxicații alcoolice, care este o formă de anoxie histotoxică; simptomele anoxiei cronice, pe de altă parte, sînt asemănătoare acelora ale oboselii [3]. Toate celulele și țesuturile din corp sînt într-o oarecare măsură influențate de anoxie [46].

Anoxia fulminantă. Conținutul în O_2 al sîngelui scade rapid în cazul respirării unor atmosfere sărace în O_2, în cazul unui stop cardiac sau în cazul încetării mișcărilor respiratorii. Aviatorii care zboară la altitudini mari și la care aportul de oxigen încetează brusc, minerii care pătrund în galeriile a căror atmosferă conține metan sau N_2 și CO_2 și bolnavii care respiră protoxid de azot nediluat cu oxigen, pot prezenta un colaps cu pierderea cunoștinței în decurs de un minut sau chiar mai puțin. Moartea se poate produce într-un interval de timp foarte scurt dacă nu se instituie imediat un tratament corespunzător. Revenirea are loc tot atît de rapid dacă alimentarea țesuturilor cu O_2 este restabilită prompt; această restabilire este completă, dacă starea anoxică a fost de scurtă durată. În timpul instalării stării de anoxie, persoana respectivă își poate pierde cunoștința fără să-și dea seama că este în pericol, iar după revenire, ea poate chiar nega că și-a pierdut cunoștința. În timpul producerii stării anoxice, aparatul respirator și cel cardiovascular pot fi în foarte mare măsură stimulate. Hiperpnee, tahicardie și o creștere a presiunii sanguine pot avea de asemenea loc. Pe măsură ce starea anoxică se accentuează, respirația se încetinește, devine dispneică și în cele din urmă se oprește. Presiunea sanguină scade și even-

tual apare o insuficienţă cardiacă, de obicei la scurt timp după ultima respiraţie.

Anoxia acută. Dacă anoxia se dezvoltă mai lent, apar simptome variate. Simptomele unei anoxii uşoare, indiferent dacă este produsă de alcool, de oxid de carbon sau de o ascensiune la altitudini mari, indică o disfuncţie a sistemului nervos central. La început, individul are o senzaţie de euforie, un sentiment de satisfacţie şi de forţă. Pe măsură ce anoxia se accentuează, survine o perioadă caracterizată prin stări afective nestabile şi prin pierderea judecăţii. Individul îşi pierde capacitatea de discernămînt şi nu-şi dă seama sau nu poate aprecia just starea sa. Lipsa de coordonare musculară, diminuarea vederii şi pierderea memoriei pot fi pronunţate. Pot predomina ideile fixe, iar individul se va încăpăţîna să facă acţiuni lipsite de sens, chiar cu riscul de a-şi dăuna lui însuşi. El poate fi incapabil de a întreprinde o acţiune care să-i salveze viaţa. Hiperpneea poate fi pronunţată sau poate apărea o senzaţie de oboseală şi slăbiciune extremă. Deseori se produc greţuri şi vărsături ; este posibil un colaps brusc. Pierderea cunoştinţei este de multe ori precedată de convulsii profunde, sau poate începe cu o sincopă cardiacă. Modificările respiraţiei, frecvenţei cardiace şi presiunii sanguine sînt extrem de variabile [41], dar destul de frecvent se constată o creştere a ventilaţiei, frecvenţei cardiace şi o presiune sanguină ridicată.

Anoxia cronică. Dacă anoxia se dezvoltă atît de lent, încît mecanismele compensatoare ale corpului pot face faţă, anoxia poate fi complet sau aproape asimptomatică. O astfel de anoxie se produce cînd individul trăieşte mai mult timp la altitudini mari sau din cauza pătrunderii de gaze străine în atmosferă. Efectul principal este o pierdere a rezervei fiziologice, care duce la o limitare a activităţilor fizice ale individului. O astfel de persoană oboseşte uşor şi, pe măsură ce anoxia cronică se accentuează, devine apatică şi are în permanenţă senzaţia de oboseală extremă. Un efort uşor va produce dispnee. Locuitorii de la altitudini mari, deşi aclimatizaţi, pot suferi uneori de „rău de munte". Simptomele sînt cefalee, slăbiciune, greaţă, inapetenţă şi uneori stări de stupoare şi comă [27]. O înrăutăţire rapidă se poate produce fără vreun simptom premergător şi, dacă anoxia cronică nu este combătută, individul poate muri printr-un acces cardiac.

Mecanismele compensatoare ale corpului sînt stimulate de anoxie. În anoxia uşoară, adaptarea este completă, iar individul se aclimatizează atît de bine la noul său mediu intern şi extern, încît starea sa de sănătate poate fi perfectă în condiţii care ar fi fost extrem de periculoase, dacă s-ar fi produs brusc. O persoană aclimatizată la o altitudine de 15 000 picioare are o capacitate vitală crescută şi un minut-volum respirator mărit [45]. Cantitatea de hemoglobină din sînge creşte considerabil, adaptare care se realizează după cîteva săptămîni [42]. De fapt, capacitatea de oxigenare a sîngelui poate fi mai mare decît cea normală, chiar dacă pO_2 din alveole şi din sîngele arterial este mult redus (65 mm Hg). Sîngele este net mai alcalin şi conţine mai puţin CO_2 la o presiune uşor scăzută. Aclimatizarea nu se realizează fără o pierdere a rezervei fiziologice. La o altitudine de 14 000 picioare, efortul necesar pentru creşterea frecvenţei pulsului este de numai 60% din cel necesar la nivelul mării [4].

Cianoza. În „cianoză", pielea sau mucoasele au o culoare albăstruie ; această culoare dispare dacă sîngele este presat din capilarele superficiale. Cianoza se produce numai dacă aceste *capilare conţin peste 5 g HHb (hemoglobină nesaturată) la 100 ml sînge* [32]. Coloraţia anormală apare datorită

faptului că HHb redusă este albăstrie, pe cînd $HHbO_2$ este colorată în roşu-deschis; culoarea pielii este în funcţie de cantitatea absolută de HHb redusă. Cianoza poate fi caracteristica pregnantă a anoxiilor, exceptînd anoxia histotoxică şi unele forme de anoxie anemică. În anemia histotoxică, HHb este desigur oxigenată în mod adecvat şi sîngele este roşu-deschis. În anemie, proporţia de HHb poate fi mai mică de 5 g la 100 ml sînge.

Aspectul clinic al cianozei depinde de starea capilarelor, precum şi de pigmentarea şi grosimea pielii bolnavului. Întrucît aceşti factori diferă de la un individ la altul, cianoza este un indicator neconcludent al gradului de anoxie. În prezenţa policitemiei sau după adaptarea la altitudini mari, cianoza este mult mai intensă şi poate apărea chiar dacă anoxia este relativ uşoară. În anoxia produsă de oxidul de carbon, cianoza nu apare, deoarece compusul HHbCO este roşu-deschis. Methemoglobina are o culoare închisă şi, cînd este prezentă în cantităţi mari, duce la o cianoză accentuată.

Cianoza se produce de asemenea la persoane normale la care se dezvoltă o anoxie anoxică sau stagnantă. În primul caz, sîngele arterial nu este complet saturat în plămîni, în al doilea, sîngele se dezoxigenează anormal în ţesuturi. Pe lîngă cauzele respiratorii, amestecarea sîngelui arterial cu cel venos, ca în cazul leziunilor cardiace congenitale, poate duce la cianoză — o stare patologică cunoscută sub denumirea de „copii albaştri".

Hiperpneea. Nu toate manifestările anoxiei pot fi puse pe seama lipsei de O_2. O caracteristică pregnantă a anoxiei anoxice acute este hiperpneea însoţită de o pierdere de CO_2. Cînd un animal este expus la o presiune barometrică scăzută, ventilaţia sa creşte; CO_2 este îndepărtat din sîngele arterial şi sîngele devine rapid alcalin [10]. Dacă gradul de anoxie nu este prea mare (saturaţia de O_2 din sîngele arterial depăşeşte 60%), modificarea echilibrului acidobazic este specifică pentru o alcaloză respiratorie în sensul unei pierderi necompensate de CO_2 (vezi capitolul al 24-lea). Mosso [35] a fost dintre primii care a recunoscut că are loc o pierdere de CO_2 şi care a insistat asupra importanţei *acapniei* în producerea simptomelor anoxiei anoxice acute. La mulţi bolnavi succesiunea semnelor şi simptomelor în timpul dezvoltării anoxiei anoxice este similară aceleia produsă de hiperventilaţia voluntară cu aer normal [26].

Adăugarea de CO_2 la un amestec respirator deficient în O_2 poate micşora sau preveni unele modificări considerate a fi specifice pentru anoxia anoxică [19]. Interacţiunea O_2 cu CO_2 nu poate fi deocamdată explicată, dar se acumulează din ce în ce mai multe dovezi cu privire la faptul că CO_2 are mai mult decît un rol fizico-chimic în adaptarea echilibrului acidobazic. CO_2 este utilizat de ţesuturile animale [16] şi poate, într-un mod foarte puţin cunoscut pînă în prezent, să regleze ritmul la care oxidările fiziologice sînt efectuate în corp.

Sindromul de hiperventilaţie. Anumite persoane reacţionează la stimulare senzorială sau la stress-uri printr-o hiperpnee care nu este cauzată de anoxie. Acest răspuns se poate manifesta prin tulburări ale funcţiei cerebrale, ca acelea determinate de anoxie, tetanos sau chiar de pierderi de cunoştinţă şi convulsii, în special la epileptici.

Utilizarea terapeutică a oxigenului. Cînd transportul de O_2 prin plămîni este împiedicat, ca în pneumonie sau edem pulmonar, se poate obţine o rezolvare făcîndu-l pe bolnav să respire un aer îmbogăţit cu O_2. Creşterea pO_2 din aerul alveolar determină mărirea vitezei de difuziune a O_2 prin spaţiile de aer şi membranele alveolare ale plămînilor, iar sîngele care părăseşte plămînii este încărcat cu o cantitate mai mare de O_2. Dacă însă sîngele

arterial este complet saturat cînd părăsește plămînii, inhalarea de O_2 la o presiune parțială crescută nu este utilă, deoarece numai cantitatea mică ce poate fi transportată ca urmare a solubilității fizice mărite este adăugată sîngelui. Unii observatori consideră totuși că această metodă ar da unele rezultate [2].

Utilizarea largă a O_2 pentru tratarea anoxiei cauzate de oxidul de carbon este recomandată pe baza unui principiu diferit. Creșterea pO_2 a sîngelui arterial favorizează disocierea HHbCO, iar oxidul de carbon este mai ușor eliminat. Tratamentul anoxiei prin oxid de carbon are ca obiectiv restabilirea cît mai rapid posibil a capacității sîngelui de a transporta O_2.

Administrarea O_2 trebuie făcută cu grijă. Au fost confecționate măști și corturi de oxigen, în care atmosfera pe care bolnavul o respiră poate fi cu ușurință reglată. În mod obișnuit se menține în interiorul cortului o concentrație a O_2 de 50% sau peste, asigurînd o presiune parțială de 300—400 mm Hg.

Toxicitatea O_2. Paul Bert [8] a fost primul care a observat că O_2 la presiuni parțiale ridicate nu este bine tolerat de animalele homeoterme. Expuse la un pO_2 de 3 atmosfere sau mai mult, astfel de animale prezintă semnele unor tulburări profunde ale sistemului nervos central. Se poate produce un colaps și animalele mor în convulsii violente. Dacă se respiră timp îndelungat O_2 la o presiune parțială de 1 atmosferă, se poate produce un edem pulmonar avînd ca rezultat paradoxal moartea animalului prin anoxie. Aceste efecte limitează utilizarea terapeutică a O_2, deoarece, deși teoretic este posibilă creșterea pO_2 pînă la un grad, la care necesitățile metabolice ale țesuturilor ar putea fi satisfăcute de O_2 dizolvat fizic, țesuturile s-ar distruge. Creșterea pO_2 determină blocarea lanțurilor oxidative de reacții prin distrugerea unor enzime importante [44]. Cauza modificările inflamatoare din plămîni la presiuni parțiale de O_2 de peste 0,8 atmosfere nu este lămurită, dar dacă O_2 trebuie administrat pentru perioade mai îndelungate, este indicat ca pO_2 să fie menținut puțin sub 0,8 atmosfere.

S-a arătat recent că creșterea alarmantă a orbirii (fibroplazie retrolenticulară) la copiii imaturi s-a datorit creșterii concentrației de O_2 din incubatoare pînă la niveluri excesive. Imersiile cu ajutorul unui echipament special de respirat, datorită căruia scafandrul nu depinde de o alimentare cu O_2 de la suprafață, implică de asemenea, un risc. Aerul trebuie eliberat la o presiune mare, pentru a permite mișcările respiratorii împotriva presiunii atmosferice și a apei. La persoane sensibile pot apărea simptome serioase în urma unei imersii prelungite, asociate cu efort, la adîncimi de numai 33 picioare.

BIBLIOGRAFIE

1. ANON — *Fed. Proc.*, 1950, *9* : 602.
2. BARACH A. L. — *Principles and practices of inhalational therapy*, Philadelphia, J. B. Lippincott, 1944.
3. BARCROFT J. — *Lancet*, 1920, *99* : 485.
4. BARCROFT J. — *The respiratory function of the blood*, Part. I. Lessons from high altitude. Cambridge, Cambridge University Press, 1925.
5. BARCROFT J. — *The respiratory function of the blood*, Part. 2. Haemoglobin. Cambridge, Cambridge University Press, 1928.
6. BEHNKE A. R. — *Harvey Lect.*, 1942, *37* : 198.
7. BEHNKE A. R., THOMSON R. M. și SHAW L. A. — *Amer. J. Physiol.*, 1936, *114* : 137.
8. BERT P. — *Researches in experimental physiology*, Hitchcock M. A. și Hitchcock F. A., trans. Columbus, Ohio, College Book Co., 1943.

9. BOHR C., HASSELBALCH K. şi KROGH A. — *Skand. Arch. Physiol.*, 1904, *16* : 402.
10. CLARKE R. W., MARSHALL C. şi NUMS L. F. — *Amer. J. Physiol.*, 1944, *142* : 483.
11. COMROE J. H. Jr. şi DRIPPS R. D. Jr. — *Amer. J. Physiol.*, 1944, *142* : 700.
12. DARLING R. C., COURNAND A. şi RICHARDS D. W. Jr. — *J. clin. Invest.*, 1944, *23* : 55.
13. DAVIES P. W. şi BRINK F. Jr. — *Rev. sci. Instrum.*, 1942, *13* : 524.
14. DRABKIN D. L. şi SCHMIDT C. F. — *J. biol. Chem.*, 1945, *157* : 69.
15. DU BOIS E. F. — *Basal metabolism in health and disease.* Philadelphia, Lea & Febiger, 1936.
16. EVANS E. A. Jr. — *Science*, 1942, *96* : 25.
17. FULTON J. F. — ed. *Decompression sickness*, Philadelphia, W. B. Saunders Co., 1951.
18. GERTZ H. — *Z. Biol.*, 1928.
19. GIBBS F. A., GIBBS E. L., LENNOK W. G. şi NIMS L. F. — *J. Aviat. Med.*, 1943, *14* : 250.
20. HALDANE J. S. — *Brit. med. J.*, 1919, *2* : 65.
21. HARVEY E. N., BARNES D. K., McELROY W. D., WHITELEY A. H., PEASE D. C. şi COOPER K. W. — *J. cell. comp. Physiol.*, 1944, *24* : 1.
22. HARVEY E. N., WHITELEY A. H., McELROY W. D., PEASE D. C. şi BARNES D. K. — *J. cell. comp. Physiol.*, 1944, *24* : 23.
23. HENDERSON Y. — *Physiol. Rev.*, 1925, *5* : 131.
24. HENRIQUES O. M. — *Biochem. Z.*, 1928, *200* : 10.
25. HILL L. — *Caisson sickness and the physiology of work in compressed air*, London, Edward Arnold, 1912.
26. HINSHAW H. C., RUSHMER R. F. şi BOOTHEBY W. M. — *J. Aviat. Med.*, 1943, *14* : 100.
27. HURTADO A. — *J. Amer. med. Ass.*, 1942, *120* : 1 278.
28. JOSSELYN L. E. — *Anat. Rec.*, 1935, *62* : 147.
29. KROGH A. — *The anatomy and physiology of the capillaires*, Rev. & enl. ed. New Haven, Yale University Press, 1929.
30. KROGH M. — *J. Physiol.*, 1915, *49* : 271.
31. LOW F. N. — *Anat. Rec.*, 1953, *117* : 241.
32. LUNDSGAARD C. şi VAN SLYKE D. D. — *Medicine*, Baltimore, 1923, *2* : 1.
33. MARTIN C. J. şi YOUNG A. C. — *J. appl. Physiol.*, 1957, *11* : 371.
34. MILLER W. S. — *The lung*, Springfield, Ill., Charles C. Thomas, 1937.
35. MOSSO A. şi MARRO G. — *Arch. ital. Biol.*, 1903, *39* : 387.
36. PETERS J. P. şi VAN SLYKE D. D. — Capitolul 12 în : *Quantitative clinical chemistry*, I. Interpretations. Baltimore, Williams & Wilkins Co., 1931.
37. PETERS J. P. şi VAN SLYKE D. D. — *Quantitative clinical chemistry*, Vol. II, Methods, Baltimore, Williams & Wilkins Co., 1931.
38. RILEY R. L. — *Amer. J. Med.*, 1951, *10* : 210.
39. ROUGHTON F. J. W. — *Physiol. Rev.*, 1935, *15* : 241.
40. ROUGHTON F. J. W. — *Amer. J. Physiol.*, 1945, *143* : 621.
41. SCHNEIDER E. C. — *Physiol. Rev.*, 1921, *1* : 631.
42. SCHNEIDER E. C. şi HAVENS L. C. — *Amer. J. Physiol.*, 1915, *36* : 380.
43. STADIE W. C. şi O'BRIEN H. J. — *J. biol. Chem.*, 1937, *117* : 439.
44. STADIE W. C., RIGGS B. C. şi HAUGAARD N. — *Amer. J. med. Sci.*, 1944, *207* : 84.
45. TALBOTT J. H. şi DILL D. B. — *Amer. J. med. Sci.*, 1936, *192* : 626.
46. VAN LIERE E. J. — *Anoxia, its effects on the body*, Chicago, University of Chicago Press, 1942.
47. WEARN J. T., ERNSTENE A. C., BROMER A. W., BARR J. S., GERMAN W. J. şi ZSCHIESCHE L. J. — *Amer. J. Physiol.*, 1934, *109* : 236.
48. WILLSON H. G. — *Amer. J. Anat.*, 1922, *30* : 267.

Capitolul al 37-lea

Reglarea nervoasă a respiraţiei

Allan C. Young

Mecanismele nervoase periferice

Descărcarea eferentă
Căile aferente
Reflexele Hering-Breuer
Reflexul de tuse

Mecanismele nervoase centrale

Scoarţa cerebrală
Protuberanţa cerebrală şi bulbul
Excitarea electrică
Secţionarea şi extirparea
Secţiunea transversală cu vagii indemni
Secţiunea transversală după secţionarea vagilor
Centrii respiratori
Înregistrarea electrică
Activitatea electrică a protuberanţei
Activitatea electrică a bulbului

Geneza ritmului respirator

Respiraţia privită ca un sistem oscilator
Tipul I. Sisteme liniare
Tipul al II-lea. Sisteme aproape liniare
Tipul al III-lea. Sisteme neliniare
Analiza generală a respiraţiei
Model nervos neliniar

Pe lîngă funcţiile principale ale aparatului respirator, care constau în asigurarea oxigenului necesar, în eliminarea bioxidului de carbon şi menţinerea unui pH constant al sîngelui, acest aparat participă şi la multe alte funcţii. Toracele, plămînii şi căile respiratorii superioare asigură mişcarea reglată a aerului pentru exprimarea emoţiilor, cum sînt rîsul şi plînsul, şi pentru o varietate de mişcări voluntare de înaltă specializare cum sînt vorbirea, cîntatul şi folosirea unui instrument muzical de suflat. Este interesant că, după cum a subliniat Campbell [5], atît gradul relativ, cît şi cel total de activitate a diverselor grupe musculare pot fi foarte diferite în mişcările respiratorii voluntare şi involuntare.

Descărcarea eferentă. Nervii frenici, care-şi au originea în C_2, C_3 şi C_4, asigură inervaţia diafragmei. Muşchii intercostali sînt inervaţi de nervii intercostali care-şi au originea în T_{1-6}; muşchii abdominali îşi primesc inervaţia din L_1 şi D_{7-12}. Inervaţia muşchilor scaleni provine din C_{4-8}, iar inervaţia sternocleidomastoidienilor din C_2 şi de la nervul spinal accesor. Este logic să se considere că actul respirator este integrat în trunchiul cerebral şi nu în măduva spinării, dat fiind numărul atît de mare de niveluri de segmente implicate în inervaţia musculaturii respiratorii.

Dilatarea şi contracţia periodică prin respiraţie a spaţiului toracic se suprapun pe un tonus postural. Expirările curente nu lasă toracele în plină expiraţie, ci într-o stare de inspiraţie parţială, care nu este departe

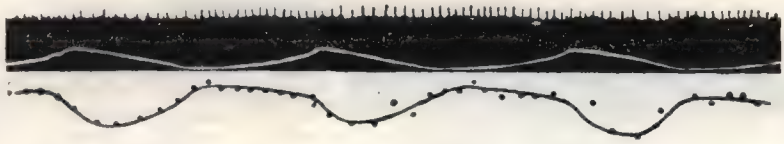


Fig. 477. — Descărcarea de la o singură unitate motorie a muşchiului intercostal extern. Unitatea s-a descărcat continuu în timpul inspiraţiei şi expiraţiei, însă cu un ritm crescut în timpul inspiraţiei. Linia de mijloc reprezintă o pneumogramă, iar linia de jos este un grafic al frecvenţei impulsurilor. (După Bronk şi Ferguson, *Amer. J. Physiol.*, 1935, *110*: 700).

de poziţia medie a toracelui. Această stare este menţinută printr-o contracţie tetanică a unui număr mai mic sau mai mare de unităţi motorii inspiratorii, fiecare unitate descărcîndu-se într-un ritm destul de lent (5—20 de impulsuri pe secundă). Participă atît diafragma, cît şi muşchii intercostali [6, 17, 18]. Fără îndoială, sursa acestei activităţi este în general posturală şi reprezintă participarea mecanismului inspirator la menţinerea posturii ortostatice. Există însă şi o anumită componentă respiratorie, în măsura în care tonusul inspirator este reglat, prin corpusculii carotidieni şi aortici, de către conţinutul în O_2 şi CO_2 al sîngelui [15].

Muşchii expiratori au de asemenea o activitate tonică de bază, deoarece unii dintre ei, ca şi muşchii inspiratori, se opun prin contracţie forţei de gravitaţie, participînd în felul acesta la menţinerea posturii ortostatice. Astfel, muşchii abdomenului, pe lîngă rolul lor de muşchi expiratori în respiraţie, sînt totodată muşchi posturali importanţi, servind şi la reţinerea conţinutului abdominal.

Actul inspiraţiei începe pe baza unei inervaţii tonice atît a muşchilor inspiratori, cît şi a celor expiratori. Concomitent au loc două fenomene coordonate central: 1) unităţile ce inervează muşchii inspiratori care sînt în contracţie tonică îşi măresc ritmul de descărcare (fig. 477) şi 2) descărcarea tonică a unităţilor care inervează muşchii expiratori este alternativ inhibată. Pe măsură ce dimensiunile toracelui cresc şi diafragma coboară, aparatul expirator cedează în aceeaşi proporţie pentru a se acomoda la această mişcare. În afară de aceasta, pe măsură ce se desfăşoară inspiraţia,

se adaugă sau se „recrutează' noi unităţi, astfel încît actul inspirator se intensifică progresiv (fig. 478).

Descărcarea unităţilor individuale se accelerează ducînd la o creştere progresivă a forţei de contracţie a fiecărei unităţi. Prin creşterea numărului de unităţi active şi prin mărirea progresivă a forţei de contracţie a fiecărei unităţi, pe baza frecvenţei crescînde a descărcărilor, inspiraţia ajunge la un apogeu determinat de diferiţi factori care reglează profunzimea respiraţiei. Creşterea frecvenţei încetează atunci brusc. Alte unităţi

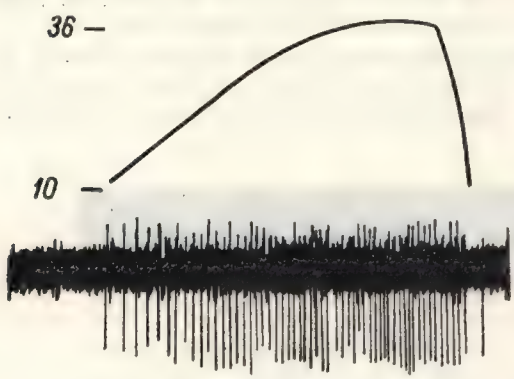


Fig. 478. — Descărcare inspiratorie caracteristică cu creştere lentă a unei singure fibre motorii a nervului frenic la cîine. Această înregistrare a fost obţinută în timpul unei paralizii motorii complete produsă de injectarea intravenoasă de curara. Nervii vagi sînt secţionaţi. Frecvenţa descărcării este reprezentată pe ordonată deasupra electrogramei originale. (După Gesell şi colab., *Amer. J. Physiol.*, 1940, *128* : 629).

inspiratorii încetează descărcarea mai lent [8]. Unităţile care participă la menţinerea tonusului inspirator revin la tetanosul lor iniţial uniform şi lent, care este menţinut în tot timpul expiraţiei. Reîncepe descărcarea expiratorie tonică. În respiraţia liniştită normală, aceasta reprezintă uneori întregul act respirator, dar deseori se dezvoltă unele trăsături ale unei expiraţii active, care alternează cu inspiraţia (fig. 479).

Fig. 479. — Înregistrări simultane ale impulsurilor nervilor motori transmise muşchiului intercostal intern (înregistrarea superioară) în timpul expiraţiei şi muşchiului intercostal extern (înregistrarea inferioară) în timpul inspiraţiei. Vagii şi nervii sinusurilor carotidiene secţionaţi, animalul complet imobilizat cu ajutorul curarei. Linia de jos împărţită în intervale de 0,2 sec. (După Bronk şi Ferguson, *Amer. J. Physiol.*, 1935, *110* : 700).

Cu privire la mărimea şi numărul unităţilor motorii ale sistemului respirator nu se ştie de fapt nimic. Mult mai multe date sînt cunoscute cu privire la frecvenţa descărcării unităţilor motorii frenice şi intercostale izolate, care au fost studiate în mod repetat. În esenţă, frecvenţa este redusă, în special la începutul inspiraţiei, la sfîrşitul expiraţiei şi în timpul fazelor tonice, şi poate să nu depăşească 5 pînă la 10 descărcări pe secundă. Accelerîndu-se pe măsură ce se desfăşoară respiraţia, frecvenţele ating aproximativ 30—40 impulsuri pe secundă la sfîrşitul inspiraţiei normale. Chiar şi în cazul unui efort respirator extrem, producînd o hiperpnee ma-

ximă, frecvenţele de peste 100/sec. sînt foarte rare; aceste frecvenţe se apropie de limita superioară a descărcării neuronilor motori spre muşchii scheletali în condiţii normale.

Căile aferente. Sistemul respirator este influenţat de stimuli, în special de stimuli nocivi, proveniţi din multe regiuni ale corpului; el este de asemenea influenţat într-o oarecare măsură de proprioreceptorii membrelor şi probabil de alţi muşchi. Aceşti proprioreceptori pot avea un rol

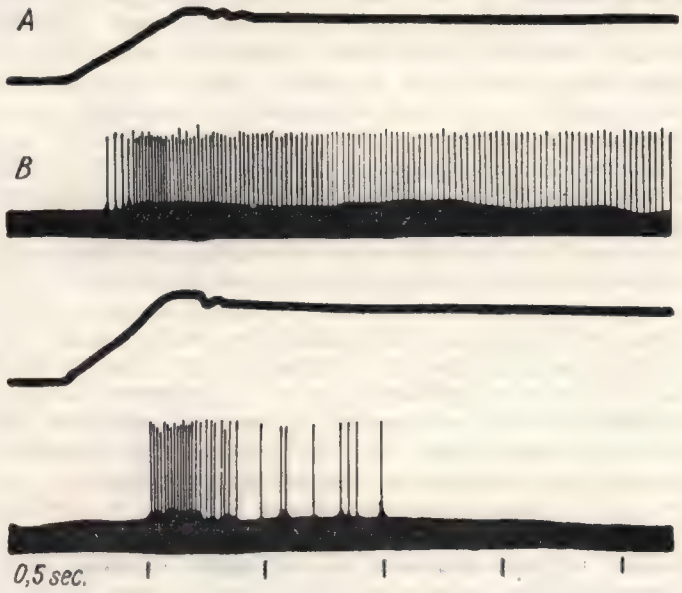


Fig. 480. — Răspunsurile a două tipuri de fibre vagale aferente la distensia plămînilor. (Peretele toracic înlăturat). Traseul superior din ambele înregistrări, presiunea intratraheală; pompa respiratorie oprită în expiraţie imediat înaintea începerii ambelor înregistrări. Fibrele care răspund aşa cum se arată în *A* se adaptează lent. Fibrele care răspund, aşa cum se arată în *B*, se adaptează rapid. (După Knowlton şi Larrabee, *Amer. J. Physiol.*, 1946, *147*: 100).

oarecare în reglarea respiraţiei (capitolul al 38-lea). Fibrele nervoase aferente, care sînt cele mai eficiente în reglarea şi modificarea respiraţiei, sînt conţinute în nervul glosofaringian (al IX-lea) şi în nervul vag (al X-lea). Aceşti nervi transmit impulsuri de la corpusculii carotidieni şi aortici (capitolul al 9-lea), care conţin chemoreceptori ce răspund la un pCO_2 mărit şi la un pO_2 scăzut al sîngelui arterial [11, 12]. Vagul transportă impulsuri de la multe tipuri de receptori, dar în special de la: 1) chemoreceptorii corpusculului aortic; 2) receptorii de întindere ai marilor vene; 3) nociceptorii care asigură reflexul de tuse şi 4) receptorii de întindere [16] localizaţi în plămîni; aceştia din urmă reprezintă tipul cel mai important în ceea ce priveşte respiraţia.

Receptorii care se descarcă cînd plămînii sînt dilataţi au fost studiaţi pentru prima oară de Adrian [1]. Se disting două tipuri din punctul de vedere al pragului şi vitezei de adaptare (fig. 480) [22, 23]. Receptorii care se

adaptează încet se descarcă în prezenţa unor grade relativ uşoare de distensie pulmonară şi provoacă în mod reflex diminuarea activităţii neuronilor motori frenici. Receptorii care se adaptează rapid răspund numai la distensia forţată a plămînilor, adică la volume pulmonare care depăşesc volumele curente eupneice, şi provoacă o creştere de scurtă durată a descărcării neuronilor motori frenici. Widdicombe [50] a localizat aceşti receptori în arborele traheobronhial şi a considerat că aceştia ar fi identici cu mecanoreceptorii reflexului de tuse. Receptorii de întindere ai plămînilor sînt inervaţi de fibrele aferente mai mari ale vagului, care au viteze de conducere ce variază între 14 şi 59 m/sec. Colabarea plămînului determină o creştere accentuată a descărcării neuronilor motori frenici [23]. Knowlton şi Larrabee [22] au constatat că receptorii sensibili la distensie se descarcă deseori şi ca răspuns la colabarea plămînului. Totuşi Paintal [32] a identificat unităţi care răspund la colabare, însă nu la distensie. Este posibil ca aceşti receptori să fie răspunzători pentru descărcarea inspiratorie mărită, cînd plămînii sînt colabaţi.

Reflexele Hering-Breuer. În 1865, Hering şi Breuer [16] au descoperit că receptorii de întindere detectează distensia şi colabarea plămînilor şi că descărcarea aferentă în trunchiul cerebral modifică ciclul respirator. Descoperirile lor au fost studiate în continuare de Head în 1880. Aceşti cercetători au constatat că distensia plămînilor tinde să termine inspiraţia, iar colabarea plămînilor tinde să o declanşeze. (Receptorul care produce sfîrşitul distensiei este receptorul care se adaptează lent, pe care l-am menţionat mai sus.) A fost deci firesc să se tragă concluzia că aceste reflexe constituie un mecanism de autoreglare sau, cum se spune în limbajul modern, un servomecanism de reglare. Reflexul de terminare a inspiraţiei este presupus a fi activ în limitele respiraţiei eupneice. Organele terminale pentru reflexul excitator al inspiraţiei răspund însă numai la o colabare extremă (fie pasivă, fie activă) sau în caz de respiraţie profundă. Studii recente, descrise mai jos, arată că este posibil ca aceste fibre aferente să nu regleze respiraţia de la un ciclu la altul, ci mai degrabă să asigure baza activităţii respiratorii.

Reflexul de tuse [49, 50]. Tusea se produce în urma iritării mecanice sau chimice a terminaţiilor din căile respiratorii. Descărcarea în mecanoreceptori produsă prin introducerea unui tub în trahee inhibează descărcarea neuronului motor frenic şi provoacă eforturi expiratorii şi o constricţie a bronhiolelor. Mecanoreceptorii pot fi de asemenea excitaţi prin modificări bruşte de volum în sistemul traheobronhial izolat. Zona receptivă cea mai sensibilă faţă de excitaţiile mecanice este suprafaţa internă a laringelui. Bifurcaţia traheală şi jumătatea inferioară a traheei sînt de asemenea sensibile, în schimb bronhiile principale sînt relativ insensibile.

Tusea provocată pe cale chimică se produce în urma inhalării de bioxid de sulf. Acest gaz este eficient, cînd este introdus printr-un cateter endobronhial, astfel încît gazul să vină în contact numai cu plămînii şi cu bronhiile mici. O tuse mai slabă este provocată prin perfuzarea cu bioxid de sulf a sistemului traheobronhial izolat. Individualitatea receptorilor aferenţi mecanosensibili şi chemosensibili pentru reflexul de tuse a fost stabilită prin înregistrarea de unităţi izolate. Primii se adaptează rapid la modificări de volum şi sînt concentraţi în special lîngă laringe şi carenă. Aceştia răspund cu rapiditate la excitaţiile mecanice sau la inhalarea de pulberi, dar sînt relativ insensibili la bioxidul de sulf. Receptorii chemosensibili se adaptează mai încet la modificările de volum, sînt distribuiţi în sistemul traheobronhial şi răspund foarte uşor la bioxidul de sulf. Atît tusea produsă pe cale mecanică, cît şi cea provocată chimic sînt diminuate prin vagotomie, dar pentru abolirea reflexului sînt necesare atît vagotomia, cît şi simpatectomia.

Mecanismele nervoase centrale

După cum se arată mai sus, respiraţia este influenţată de o mare varietate de stimuli aferenţi, este supusă controlului voluntar şi participă la o varietate de exprimări emoţionale. Nu este deci prea surprinzător să constatăm că se produc răspunsuri respiratorii la excitarea electrică a diferitelor niveluri ale sistemului nervos central şi unor regiuni ale scoarţei cerebrale.

Scoarţa cerebrală. Spencer [30] a fost primul care a atras atenţia asupra răspunsurilor respiratorii la excitarea regiunii presylviene. În cadrul acestei regiuni au fost reprezentate două zone generale. 1) *O zonă accelerătoare* este situată pe girusul sigmoid anterior adiacent şi pe cortexul imediat al suprafeţei mediane a emisferei centrale la cîine şi pisică; o zonă asemănătoare se observă la maimuţă rostral faţă de girusul precentral superior. Unele porţiuni ale acestei suprafeţe sînt situate rostral faţă de reprezentarea motorie a feţei, limbii, glotei etc.; excitarea acestora dă naştere unor mişcări ritmice de lingere, mestecare şi deglutiţie însoţite de salivaţie. Apar de asemenea un fel de grohăit şi alte forme de vocalizare. 2) O *zonă inhibitoare* relativ mare, care poate fi pusă în evidenţă la cîine şi pisică, include girusul compus anterior şi cea mai mare parte a cortexului girusului sylvian şi a celui ectosylvian; la pisică este inclus de asemenea girusul *proreus*. La maimuţă, o suprafaţă inhibitoare este situată caudal faţă de extremitatea de jos a girusului precentral inferior. Prin excitarea acestei suprafeţe se produce şi masticaţia. O a doua regiune care produce accelerarea respiraţiei coincide cu aria motorie II. Mişcările respiratorii sînt deci localizate în ambele reprezentări corticale ale musculaturii corpului.

Mai recent s-a atras atenţia asupra efectelor respiratorii determinate de stimularea suprafeţei *limbice* a cortexului, adică a regiunii care formează hilul emisferelor şi cuprinde suprafaţa medială şi cea orbitală a lobului frontal (capitolul al 22-lea). Reprezentarea zonelor care răspund la stimulare scoate la iveală faptul că cortexul suprafeţei orbitale posterioare, girusul cingulat, vîrful polului temporal, operculul temporal anterior şi insula anterioară formează o porţiune continuă a cortexului, care dă naştere la răspunsuri respiratorii. Cea mai mare parte a suprafeţei „insular-orbitale" este inhibitoare, aşa cum este şi partea cea mai mare a girusului cingulat. Aceste constatări au fost confirmate la om prin excitarea regiunilor respective în timpul operaţiei de leucotomie prefrontală.

Deoarece modificarea activităţii neurovegetative poate fi produsă şi prin excitarea aceloraşi regiuni generale, ele par să deservească componenta neurovegetativă şi cea respiratorie a anumitor tipuri de comportament. Strînsa legătură cu aria olfactivă implică în mod firesc faptul că aspirarea aerului pe nas şi respiraţia sînt necesare pentru olfacţiune, iar apropierea suprafeţei respiratorii de pe convexitatea cortexului de aria Broca arată că vorbirea şi respiraţia sînt localizate la nivel cortical. Asocierea mişcărilor de masticaţie şi deglutiţie cu schimburile respiratorii în momentul stimulării ariei 6 denotă localizarea corticală a diferitelor componente implicate în hrănire. Dacă, aşa cum s-a sugerat, suprafaţa orbitală şi alte suprafeţe limbice sînt implicate în comportamentul emoţional, este logic ca respiraţia, care este o componentă a exprimării emoţionale, să fie influenţată de stimularea acestor suprafeţe.

În concordanţă cu neurologia convenţională, ne-am aştepta să găsim o reprezentare respiratorie în aria corticală 4, aria motorie de la care pornesc căile piramidale, deoarece respiraţia este supusă accelerării sau inhibiţiei voluntare. Realitatea este însă alta. Deşi musculatura trunchiului şi a toracelui este reprezentată în această regiune, nu există totuşi dovada utilizării coordonate a acestor muşchi în mişcări respiratorii atunci cînd reprezentarea lor corticală este stimulată, iar secţionarea piramidală la pisică nu influenţează răspunsurile respiratorii la stimularea corticală. S-ar putea deci trage concluzia că respiraţia nu este supusă unui control piramidal şi că reglarea voluntară a respiraţiei este mediată prin căi extrapiramidale.

Protuberanţa cerebrală şi bulbul. Excitarea electrică. Răspunsurile respiratorii la excitarea protuberanţei şi a bulbului sînt mai mari şi mai distincte decît răspunsurile la excitarea corticală. Cînd se excită anumite re-

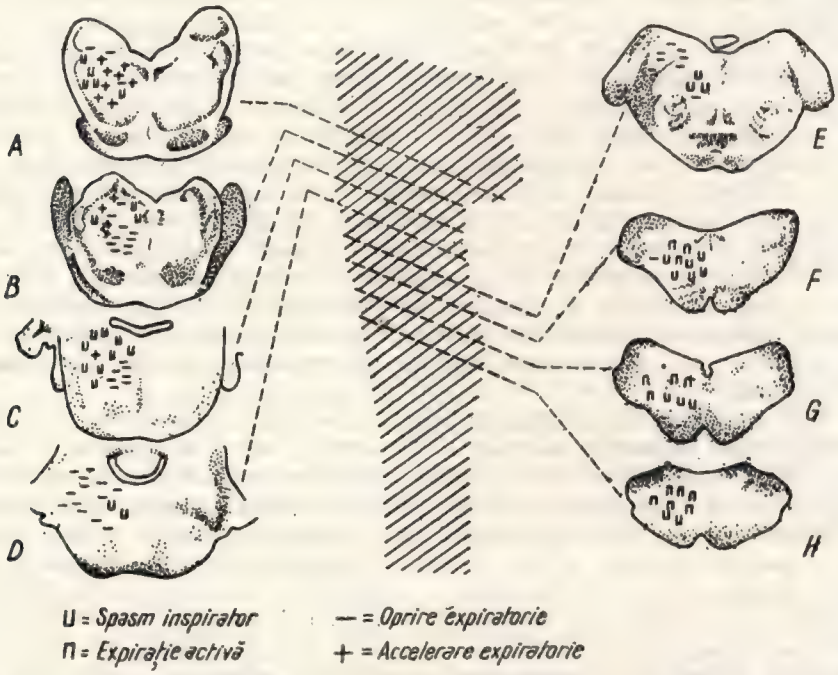


Fig. 481. — Diagramă reprezentînd tipurile răspunsurilor respiratorii provocate prin excitarea trunchiului cerebral. Excitarea s-a făcut la diferitele niveluri între istm şi protuberanţă (*A*) şi la 2 mm caudal faţă de obex (*H*). (După Ngai şi Wang, *Amer. J. Physiol.*, 1957, *190* : 343).

giuni specifice mici, tipul respirator se modifică în funcţie de regiunea în care a fost aplicat stimulul. Excitarea diferitelor regiuni ale protuberanţei şi bulbului produce modificări de ritm, apnee inspiratorie (apneuză), apnee la sfîrşitul respiraţiei normale şi apnee expiratorie [31]. Fig. 481 ilustrează localizarea mai mult sau mai puţin discretă a regiunilor din care poate fi produs fiecare din aceste efecte. În trecut, cercetări mai puţin amănunţite [7, 34] au dat rezultate în esenţă similare, cu excepţia localizării regiunilor a căror excitare provoacă apnee expiratorie. Trebuie notat că stimularea unei părţi a protuberanţei şi bulbului influenţează în măsură egală muşchii respiratori de ambele părţi ale corpului. Această constatare, îm-

preună cu datele obținute în caz de leziuni [36, 37], arată existența unor legături încrucișate întinse între cele două părți ale trunchiului cerebral și (sau) transmiterea impulsurilor de la o jumătate a protuberanței și bulbului spre musculatura ambelor părți ale corpului.

Secționarea și extirparea. Rezultatele secțiunilor transversale efectuate la diferite niveluri ale protuberanței și bulbului (fig. 482) diferă în funcție de faptul dacă vagii sînt indemni sau secționați.

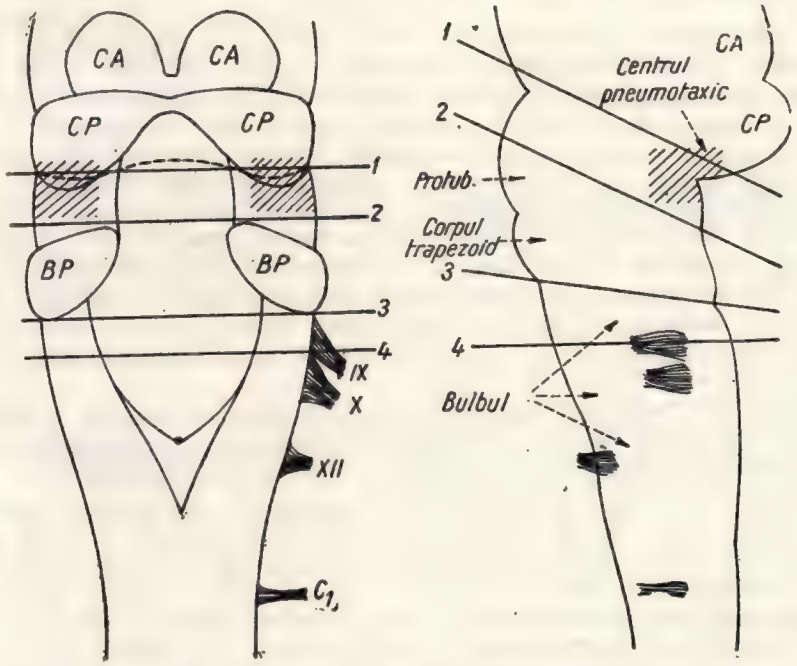


Fig. 482. — Diagramă reprezentînd localizarea centrului pneumotaxic și nivelurile critice ale secțiunii transversale. 1 — secțiune inferioară în mezencefal; *2* — secțiune înaltă prin protuberanță; *3* — secțiune la nivelul joncțiunii bulboprotuberanțiale, așa cum a fost arătată de Wang; *4* — secțiune la 2 mm caudal față de marginea rostrală. *CA* — colicul anterior; *CP* — colicul posterior; *BP* — *brahium pontis*. (După Wang și colab., *Amer. J. Physiol.*, 1957, *190*: 333).

Secțiunea transversală cu vagii indemni. La un animal cu o decerebrare mediocoliculară obișnuită, respirația este în esență identică cu aceea a unui animal indemn. Astfel, influențele exercitate asupra respirației de către ariile corticale, care au fost discutate mai sus, și de către centrii de reglare a temperaturii din hipotalamus (capitolul al 10-lea) nu sînt necesare pentru o respirație normală. Secțiunile transversale prin protuberanță nu influențează în mod accentuat tipul respirator, deși frecvența este de obicei scăzută. Secțiunea transversală a extremității rostrale a bulbului *

* Joncțiunea bulboprotuberanțială este definită aici (după Wang) ca un plan care pornește dorsal de la striațiile acustice spre marginea caudală a corpului trapezoid de pe suprafața ventrală.

poate determina totuşi modificări nete ale tipului respirator [4, 5, 19, 20, 48], care poate fi eupneic, dar care este de obicei dispneic, asemănîndu-se uneori cu respiraţia Biot (perioade scurte de respiraţii rapide, urmate de pauze în expiraţie). Secţiunea transversală efectuată sub un plan cu doi mm caudal faţă de extremitatea rostrală a bulbului produce încetarea respiraţiei.

Secţiunea transversală după secţionarea vagilor. Cînd seria menţionată de secţionări se efectuează la un animal cu ambii vagi secţionaţi sau blocaţi, efectul secţiunilor transversale prin protuberanţă este foarte diferit [4, 5, 19, 20, 24—28, 33—35, 40, 41]. Deşi secţiunea transversală la marginea rostrală a protuberanţei are un efect redus, secţiunea transversală puţin sub acest nivel provoacă modificări dramatice. Iniţial, respiraţia ritmică este înlocuită de o inspiraţie prelungită (apneuză), care poate avea o durată de cîteva minute. Acest spasm inspirator este de obicei urmat de o respiraţie *apneustică.* În acest tip de respiraţie, efortul inspirator este puternic şi prelungit, avînd o durată de cîteva secunde sau chiar minute, iar expiraţia constă numai dintr-o scurtă relaxare a inspiraţiei prelungite. Secţiuni transversale efectuate în regiunile mai caudale ale protuberanţei determină de obicei reducerea duratei fazei inspiratoare şi măresc durata fazei expiratorii. Efectul asupra fazei inspiratoare este mai mare, astfel încît rezultatul este o creştere a frecvenţei respiratoare medii. Ca atare, cu cît leziunea este mai caudală, cu atît ritmul şi durata fazelor inspiratoare şi expiratoare sînt mai apropiate de normal.

Rezultatele secţiunii transversale prin porţiunea rostrală a bulbului nu diferă apreciabil în funcţie de faptul dacă vagii sînt secţionaţi sau indemni, deşi nervul vag pătrunde în bulb sub nivelul secţiunii.

Centrii respiratori. Ca rezultat al experienţelor comportînd secţiunea transversală şi alte metode chirurgicale, au fost delimitaţi o serie de centri (de fapt subcentri). Regiunea din partea anterioară a punţii, a cărei distrugere asociată cu vagotomia duce la apneuză şi respiraţie apneustică, este denumită *centru pneumotaxic.* După cum arată experienţele cu secţiune transversală descrise mai sus, acest centru este situat în regiunea rostrală extremă a protuberanţei. Tang [44] a arătat că extirparea bilaterală a cîtorva mm^3 din tegmentul dorsolateral al protuberanţei duce la apneuză, urmată de o respiraţie apneustică. Leziunile unilaterale nu au nici un efect. Cercetători ulteriori [48] au constatat că leziuni bilaterale ceva mai mari, situate puţin mai medial, produc de asemenea apneuză. Toţi cercetătorii sînt de acord că leziunile pe linia mediană nu au nici o influenţă. Aceste diferenţe de localizare sînt foarte mici, de ordinul a 1 sau 2 mm, şi pot fi numai aparente datorită faptului că distrugerea s-a produs dincolo de sediile vizibile ale leziunilor; sau poate fi necesar înlăturarea numai a unei porţiuni din fiecare centru pneumotaxic pentru a produce apneuză.

Centrul apneustic este definit ca cuprinzînd regiunile celor 2/3 caudale ale protuberanţei care, în urma secţionării vagilor şi ablaţiei centrului pneumotaxic, provoacă apneuză şi respiraţie apneustică. Acest centru, după cum arată numele său, întreţine un efort inspirator. Pe măsura eliminării acestuia, faza inspiratorie devine mai scurtă sau mai puţin apneustică. Centrul apneustic nu a fost localizat într-o anumită structură protuberanţială, care se pare că face parte din aria facilitatoare reticulată.

Centrul respirator bulbar este deseori în mod greşit denumit „centrul respirator". Localizarea sa exactă şi faptul dacă este împărţit într-un cen-

tru inspirator şi un altul expirator reprezintă obiectul unor cercetări în continuare (vezi mai jos).

Înregistrarea electrică. Tehnicile de stimulare şi ablaţie au anumite limite. Prin metoda ablaţiei este greu să se cunoască limitele exacte ale distrugerii ţesutului nervos; dacă efectele sînt acelea de distru-

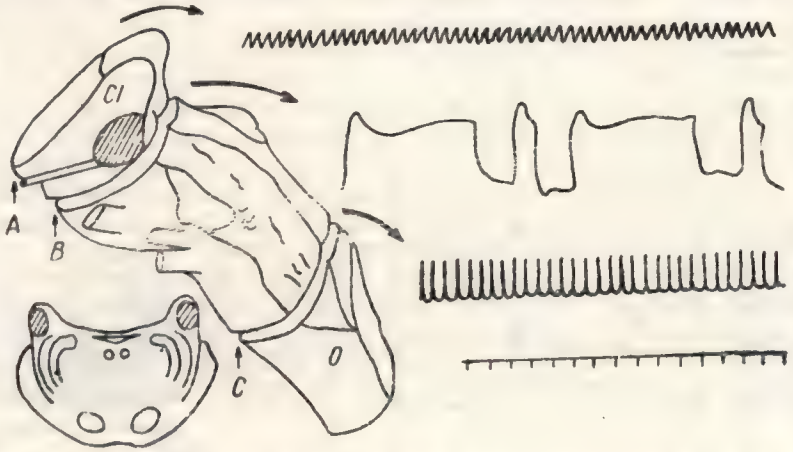


Fig. 483. — Diagramă reprezentînd tipurile respiratorii la pisicile vagotomizate după leziuni ale trunchiului cerebral. A — secţiunea transversală mediocoliculară duce la o respiraţie ritmică asemănătoare tipului normal. *B* — secţiunea transversală caudală faţă de colicului inferiori produce un tip respirator hipertonic (respiraţie apneustică). Acelaşi tip poate fi obţinut prin leziuni bilaterale ale suprafeţei haşurate. Diagrama din stînga jos reprezintă o secţiune transversală prin suprafaţa critică haşurată (centrul sau regiunea „pneumotaxică"). *C* — secţiunea transversală la 3—5 mm deasupra obexului duce la apariţia unui tip respirator aton (dispneic). *CI* — colicul inferior; *O* — obex. Timpul la intervale de 10 secunde. (După Tang, *Amer. J. Physiol.*, 1953, *172*: 645).

gere a corpurilor celulare sau de întrerupere a căilor nervoase care trec prin suprafaţa respectivă, aceasta este de asemenea o problemă deschisă. Prin stimulare electrică este greu de stabilit dacă elementele stimulate sînt un „centru" sau fibre care sosesc sau pornesc din acea regiune; în cazul folosirii electrozilor unipolari, propagarea curentului reprezintă o problemă în plus. De asemenea nu se poate stabili în ce măsură răspunsul este anormal, datorită descărcărilor aproape sincrone produse de stimularea electrică.

Prin înregistrarea cu ajutorul microelectrozilor se poate determina activitatea celulelor sau fibrelor care au suferit numai o leziune minimă (capitolul 1). Studierea cu această tehnică este în mod special adecvată în cazul aparatului respirator, deoarece descărcarea a cel puţin cîteva celule implicate în mişcările respiratorii este periodică în cadrul ritmului respirator. Este însă necesar să se acorde o atenţie deosebită reducerii la minim a descărcărilor periodice false, care sînt legate de mişcările creierului produse de respiraţie şi care pot determina mişcarea electrodului faţă de neuroni. Această sursă de erori nu a fost întotdeauna recunoscută în experienţele anterioare. Criteriul cel mai util pentru eliminarea

unui astfel de artefact este constanța de amplitudine a crosetelor în timpul ciclului respirator.

Activitatea electrică a protuberanței. Au existat controverse cu privire la faptul, dacă în protuberanță există celule care se descarcă periodic. Se pare însă că, cel puțin la pisica decerebrată, există celule ale protube-

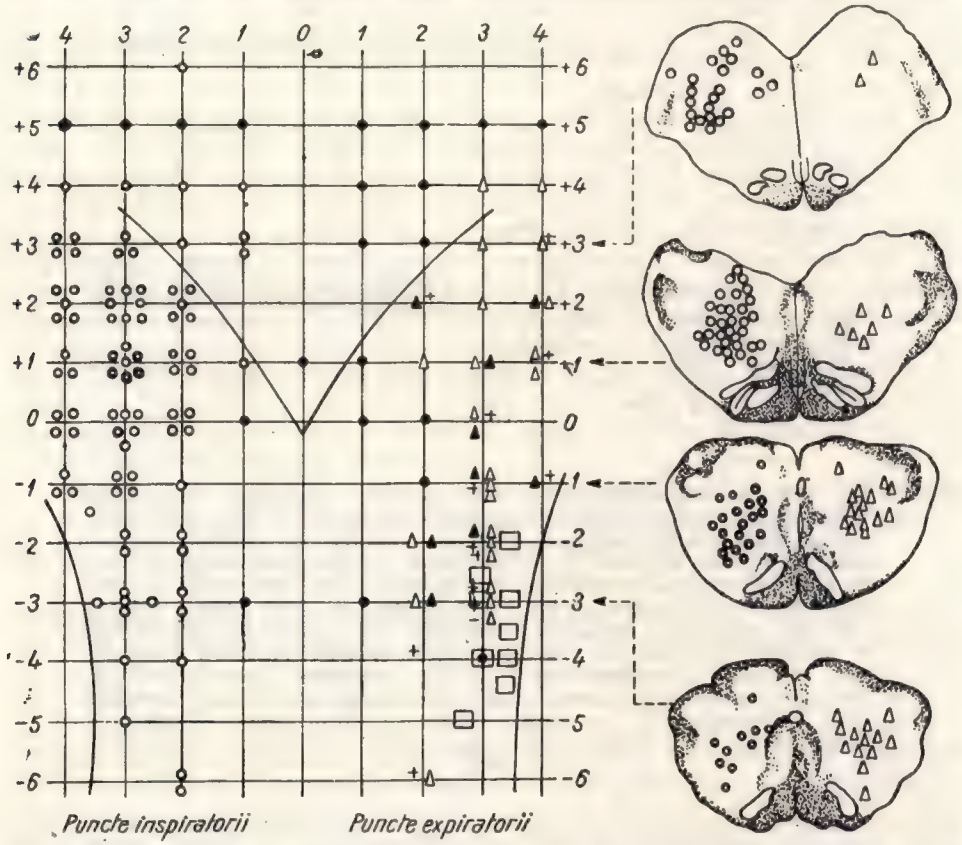


Fig. 484. — Puncte din bulb și măduva cervicală a pisicii activate în timpul respirației. Stînga: puncte înregistrate de-a lungul coordonatelor stereotaxice, în milimetri, rostral (+) și caudal (—) față de obex; deși ilustrate separat pentru mai multă claritate, punctele inspiratorii sînt prezentate de ambele părți ale liniei de mijloc. o — puncte inspiratorii; ▲ — puncte expiratorii precoce; Δ — puncte expiratorii tardive; + — puncte expiratorii dintr-o perioadă nedefinită; □ — sedii de activitate din fibre. (După Haber, *Amer. J. Physiol.*, 1957, *190*: 350 și Nelson, *J. Neurophysiol.*, 1959, *22*: 590). *Dreapta:* secțiune la nivelurile indicate de săgeți față de limita stereotaxică. o — puncte inspiratorii; Δ — puncte expiratorii. (După Haber și colab., *Amer. J. Physiol.*, 1957, *190*: 350).

ranței care descarcă salve de impulsuri cu aceeași periodicitate ca și respirația, deși de obicei defazate față de inspirație sau expirație [10, 43]. Nu s-a constatat o descărcare periodică a centrului pneumotaxic izolată de impulsurile aferente și de aceea acest centru nu pare să fie sediul cu activități nervoase ritmice răspunzătoare de ritmul respirator în absența vagului.

Activitatea electrică a bulbului. Activitatea electrică legată de respiraţie, înregistrată de la bulbul animalelor decerebrate, este mai evidentă decît aceea înregistrată de la protuberanţă [13]. Deşi cîteva unităţi active pot fi găsite şi în alte regiuni, totuşi activitatea electrică este în cea mai mare parte concentrată în regiunea de lîngă nivelul obexului [1, 14, 30, 47]. După cum se vede în fig. 484, potenţialele considerate ca provenind de la corpurile celulare care se descarcă în timpul inspiraţiei sînt înregistrate în cea mai mare parte întrucîtva rostral faţă de obex, în timp ce potenţialele provenind de la corpurile celulare care se descarcă în timpul expiraţiei sînt înregistrate întrucîtva caudal faţă de obex. Aceşti neuroni nu sînt căi aferente de origine vagală, deoarece activitatea persistă cînd impulsurile vagale aferente sînt blocate. Comparînd fig. 484 şi 482, vedem că întinderea şi localizarea suprafeţelor care au activitate electrică diferă net de întinderea suprafeţelor care dau răspunsuri respiratorii la stimulare. Impulsuri periodice cu respiraţia, care dispar cînd vagii sînt blocaţi, se găsesc şi în bulb. Majoritatea acestor impulsuri sînt înregistrate în aceeaşi regiune ca şi neuronii inspiratori, adică întrucîtva rostral faţă de obex. Această activitate îşi are originea în regiunea tractului solitar. O activitate periodică a neuronilor a fost înregistrată şi în bulbul izolat. Această activitate reflectă probabil capacitatea ritmică inerentă a centrului respirator bulbar.

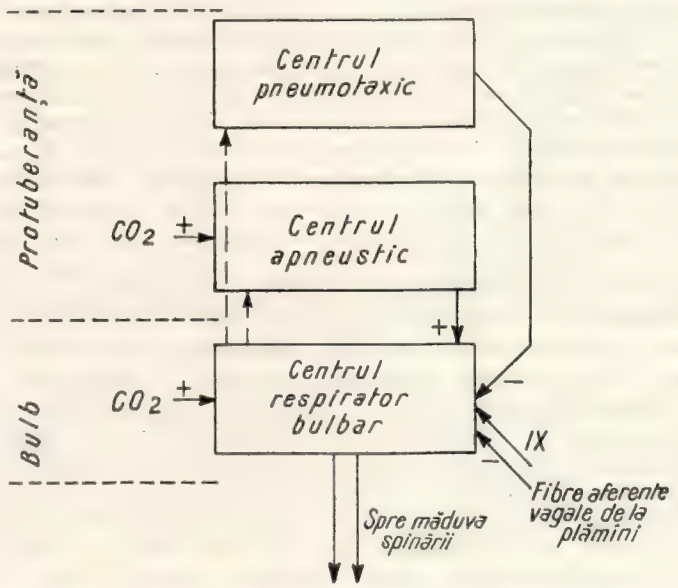


Fig. 485. — Diagramă schematică a centrilor respiratori centrali, arătînd conexiunile reciproce posibile şi punctele în care se întîlnesc CO_2 şi impulsurile de la plămîni; + activante şi — inhibitoare faţă de descărcarea inspiratorie.

Activitatea fibrelor celulelor inspiratorii şi expiratorii a fost urmărită de la bulb pînă la nivelul celui de-al doilea segment cervical [28]. Datele obţinute prin ablaţie, stimulare şi înregistrare pot fi înglobate într-o reprezentare schematică, aşa cum arată fig. 485.

Geneza ritmului respirator

Experienţele descrise mai sus demonstrează că porţiunea bulbară a centrului respirator este capabilă de o activitate ritmică, care în linii generale se aseamănă cu respiraţia normală. Secţionarea vagului are un efect limitat asupra acestui ritm, care, de fapt, persistă în absenţa oricărui influx nervos (centru bulbar izolat). De aceea iniţierea şi menţinerea unui ritm pot fi centrogene ; vom descrie ulterior un model în care sînt folosiţi numai doi neuroni.

Chiar deasupra nivelului bulbar există centrul apneustic, care acţionează în legătură cu centrii bulbari, dar care poate exercita un impuls inspirator depăşind activitatea bulbară ritmică în absenţa unor centri protuberanţiali superiori şi a influxului vagal. Dacă vagii sînt indemni, respiraţia ritmică se menţine. Se poate deduce că vagii acţionează prin acest centru apneustic, deşi ei intră în bulb la un nivel mult inferior. După cum vom vedea, sînt posibile cel puţin două interpretări ale relaţiei dintre vagi şi centrul apneustic : 1) la fiecare respiraţie, impulsurile vagale periodice cu inspiraţia inhibează impulsul inspirator al centrului apneustic şi 2) impulsurile vagale echilibrează impulsul inspirator al centrului apneustic la nivelul centrului respirator bulbar, iar natura periodică a influxului vagal este de importanţă secundară.

Faptul că efectul impulsurilor venite de la vagi nu este numai în funcţie de intensificarea şi diminuarea bombardării centrilor respiratori de către aceste impulsuri este arătat prin următoarea experienţă. Apneea care se produce după secţionarea anterioară a protuberanţei poate fi întreruptă şi se poate restabili un tip normal de respiraţie ritmică prin stimularea continuă a vagului [21, 45]. Aceasta se obţine în modul cel mai fiziologic prin menţinerea plămînilor în distensie cu ajutorul aparatului prezentat în fig. 486, realizîndu-se astfel o descărcare de la receptorii de distensie din plămîni. Măsurătorile de presiune din baia de ulei care înconjură animalul pun în evidenţă eforturi respiratorii periodice, care sînt normale ca frecvenţă şi natură. Cînd această descărcare vagală încetează prin menţinerea plămînului în poziţia expiratoare finală, se produce apneuza. În treacăt poate fi menţionat că impulsuri respiratorii chimice sînt de asemenea implicate ca un impuls respirator continuu şi antagonist. Gradul de descărcare vagală necesară pentru a întrerupe apneuza este determinat de pCO_2 din sînge ; cu cît pCO_2 este mai mare, cu atît va fi mai mare descărcarea vagală continuă necesară pentru restabilirea respiraţiei ritmice.

Centrul pneumotaxic, ca şi vagul, diferă de centrul apneustic, deoarece, în absenţa impulsurilor vagale aferente, centrul pneumotaxic menţine respiraţia normală la animalul decerebrat. Este deci clar că capacitatea acestui centru de a promova respiraţia ritmică nu se datorează impulsurilor vagale periodice. Lumsden [24, 25], după cum reiese din faptul că el a ales termenul de „centru pneumotaxic", a pus ritmicitatea respiratorie pe seama acestei suprafeţe a protuberanţei. Pitts şi colab. [33, 34, 35] au mers mai departe şi au pus ritmul respirator pe seama unei descărcări a centrului pneumotaxic de la o respiraţie la alta. S-a considerat că lucrurile se petrec în felul următor. Pe măsură ce „centrul inspirator" se descarcă caudal spre muşchii respiratori, el se descarcă şi rostral spre centrul pneumotaxic, care, la rîndul său, se descarcă caudal pentru a limita descărcarea centrului

inspirator. Chiar şi în cadrul substanţei reticulare este greu să se explice ritmul acestui circuit ipotetic. Mai mult, Hoff şi Breckenridge [4, 5, 19, 20] au arătat că ritmul respirator poate fi menţinut de centrul respirator bulbar separat atît de nervii vagi, cît şi de centrul pneumotaxic.

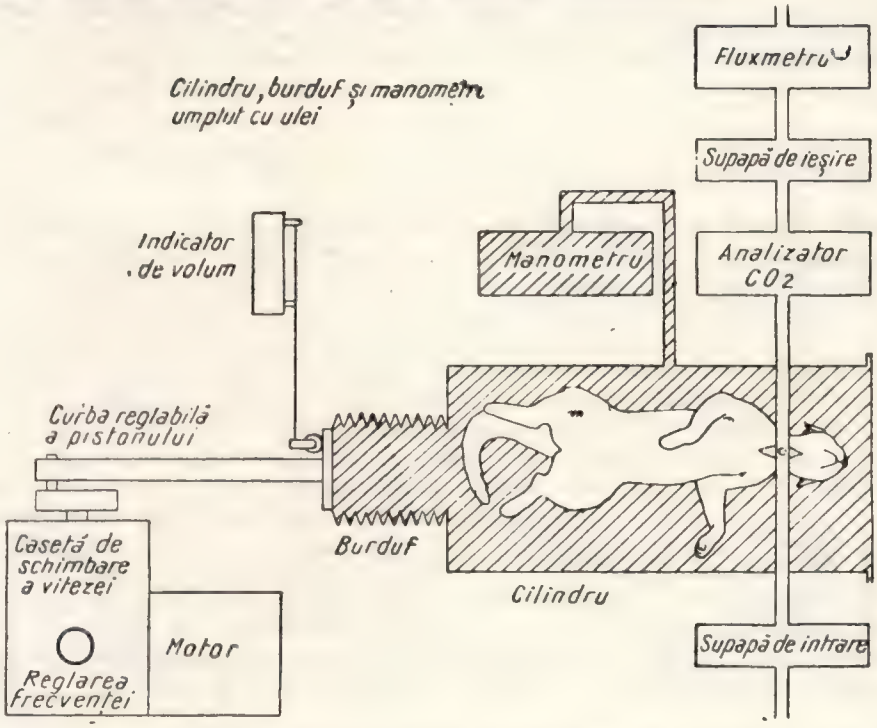


Fig. 486. — Aparat pentru măsurarea relaţiilor presiune-volum (impedanţa) în cadrul aparatului respirator. (După A. C. Young, experienţe nepublicate).

Există o tendinţă crescîndă de a considera că ritmul respirator provine din interacţiunea impulsurilor descendente şi aceea a neuronilor. Acest punct de vedere poate fi explicat în două feluri: 1) pe baza unei analogii, simple şi 2) pe baza cunoaşterii factorilor care determină oscilaţii în sistemele electronice sau alte sisteme de control *. Un model foarte simplificat al unui sistem care are unele proprietăţi ale aparatului respirator este bine-

* Analogii cu aparatul respirator pot fi găsite în acţiunea reflexă spinală, deşi nivelurile nervoase sînt diferite [38]. Secţionarea măduvei spinării tinde să producă o flexiune şi extensiune alternativă (stepare), iar o condiţie favorabilă pentru o stepare bilaterală este stimularea concomitentă şi egală a nervilor omologi de ambele părţi ale corpului. Cînd măduva spinării este în legătură cu trunchiul cerebral, fenomenele oscilatoare dispar, iar sistemul tinde spre extensiune (rigiditate de decerebrare). Cînd în sistem se includ niveluri mai înalte (partea superioară a mezencefalului şi hipotalamusul), excitabilitatea reflexă flexoare şi cea extensoare sînt din nou aproximativ echilibrate şi se produc fenomene oscilatoare (de exemplu, mers efectiv). Principiile deduse pe baza unui studiu al sistemelor de reglare îşi găsesc aplicaţia şi dincolo de aparatul respirator, însă realizarea acestor aplicaţii este abia la început.

cunoscuta cumpănă ilustrată în fig. 487. Atît timp cît „forţele" exercitate asupra celor două extremităţi ale cumpenei sînt aproximativ echilibrate, o cantitate minimă de energie va fi suficientă pentru a menţine sistemul oscilant. Dacă însă „forţa" exercitată de o parte este apreciabil mai mare decît aceea aplicată în cealaltă parte, cantitatea de energie necesară pentru a menţine sistemul oscilant va fi mai mare. Sau mişcarea rezultantă va înceta, sau centrul cumpenei se va deplasa la capătul mai greu.

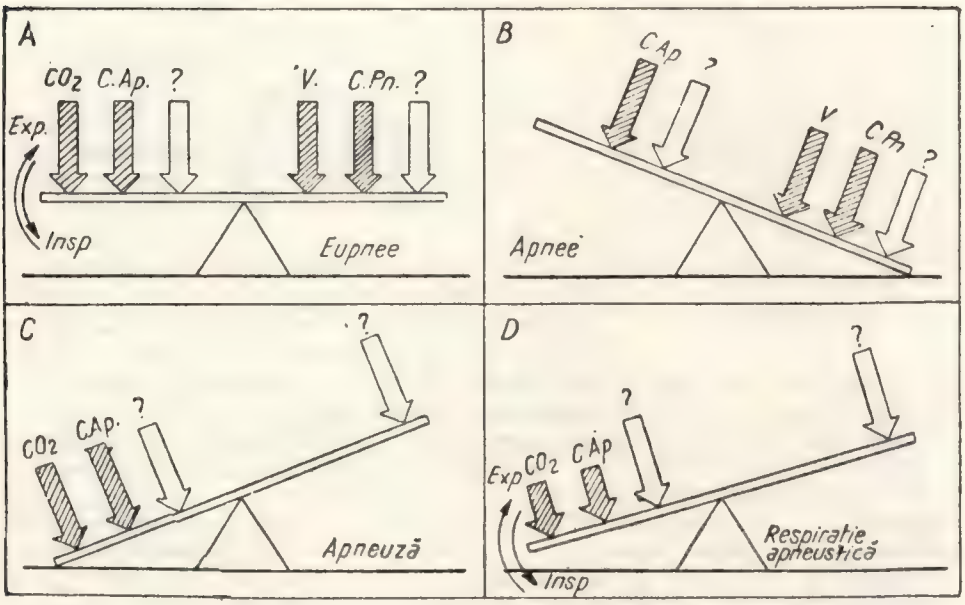


Fig. 487. — Diagramă reprezentînd sumaţia influenţelor nervoase şi chimice exercitate asupra respiraţiei. C.Ap şi *C.Pn* — centru apneustic şi centru pneumotaxic; *V* — impulsuri aferente vagale de la plămîni. Forţele din stînga punctului de sprijin tind să determine inspiraţia, iar cele din dreapta tind să inhibeze respiraţia. Echilibrul este condiţia oscilaţiei (respiraţie ritmică).

Respiraţia privită ca un sistem oscilator. Mecanismul nervos central care reglează mişcările respiratorii face parte dintr-o clasă de sisteme incluzînd multe sisteme mecanice şi electrice, capabile de oscilaţie. Pentru înţelegerea aparatului respirator este util să discutăm în linii generale proprietăţile unui sistem cu activitate ritmică, adică oscilatoare. Deoarece sistemele nervoase trebuie să fie mecanice, *trebuie* să existe o mare asemănare între acestea şi sistemele oscilatoare care nu sînt de origine nervoasă. Matematicienii şi tehnicienii specialişti în sisteme de control consideră că sistemele oscilatoare se împart în următoarele trei categorii [29, 42, 46]:

Tipul I. Sisteme liniare. Să considerăm un sistem cu influx şi eflux. Sistemul poate fi de orice tip — electric, mecanic, chimic — sau poate fi o asociere a acestor tipuri. De exemplu, influxul poate consta din moli de O_2 folosiţi pe minut într-o reacţie electrochimică, iar efluxul poate fi reprezentat de amperii curentului care se scurge ca rezultat al reacţiei chimice. Ar putea fi vorba de un sistem în care influxul şi efluxul să fie

de acelaşi tip, ca voltajul de intrare şi ieşire dintr-un amplificator; sau numărul de impulsuri pe secundă, într-o salvă de impulsuri nervoase aferente poate constitui influxul, iar numărul de impulsuri pe secundă din descărcarea eferentă rezultantă poate fi efluxul. Dacă în oricare din aceste sisteme influxul este direct proporţional cu efluxul, acest sistem este denumit „liniar". Un mare număr de sisteme fizice şi chimice sînt liniare sau aproape liniare, iar proprietăţile lor au fost foarte amănunţit studiate şi aplicate. Pentru scopul nostru, vom discuta cîteva proprietăţi ale sistemelor liniare.

1. Influxurile sinusoidale sînt totdeauna urmate de efluxuri sinusoidale. În general, pentru alte forme de unde, influxurile nu au aceeaşi formă ca efluxurile.

2. Pentru ca un sistem liniar să devină oscilator este necesar conectarea influxului cu efluxul (servomecanism). Condiţiile pentru oscilaţie sînt: a) deplasarea fazei de la influx la eflux trebuie să fie exact zero, sau exact un număr întreg de cicli şi b) efluxul trebuie să fie mai mare decît influxul. Dacă există o frecvenţă la care pot fi întîlnite aceste condiţii, sistemul va oscila cu unda sinusoidală la această frecvenţă. Oscilatoarele de acest tip sînt utilizate în vederea producerii undelor sinusoidale; aşa este cazul oscilatoarelor de audiofrecvenţe pentru radio şi televiziune.

3. Dacă răspunsul unui sistem liniar este cunoscut pentru toate frecvenţele influxului, atunci proprietăţile sistemului sînt complet cunoscute, putîndu-se calcula efluxul pentru orice formă de influx.

Tipul al II-lea. Sisteme aproape liniare. Teoria sistemelor liniare poate fi aplicată şi la explicarea proprietăţilor sistemelor care sînt aproape liniare. În cazul acestora, efluxul poate avea frecvenţe care să fie armonice ale semnalului de intrare; astfel de armonice devin însă neglijabile, pe măsură ce amplitudinile de influx şi eflux ale sistemului se reduc. Un exemplu al unui astfel de sistem este amplificatorul fonograf obişnuit.

Tipul al III-lea. Sisteme neliniare. Un al treilea tip de sistem este studiat în mod curent de matematicieni şi ingineri. Acest sistem este „neliniar", deoarece efluxul nu este proporţional cu influxul. Sistemele de acest tip pot avea proprietăţi care nu sînt identice cu acelea ale sistemelor liniare şi aproape liniare. În general, sistemele neliniare nu produc unde sinusoidale cînd sînt utilizate ca oscilatoare, iar oscilaţiile nu devin sinusoidale pe măsură ce amplitudinea se reduce.

Sistemele neliniare pot produce de asemenea subarmonice sau subarmonice de ordin fracţionar; cu alte cuvinte, dacă un influx are o anumită frecvenţă, efluxul poate avea o frecvenţă de o treime, o jumătate, două treimi etc. din frecvenţa influxului. În afară de aceasta, proprietăţile sistemelor neliniare nu pot fi complet determinate numai pe baza cunoaşterii răspunsurilor lor faţă de orice tip de influx. Nu există o metodă generală unică pentru studierea acestor sisteme; fiecare trebuie studiat cu ajutorul unei metode analitice şi experimentale. Unele sisteme neliniare au proprietăţi care nu pot fi obţinute în sisteme liniare sau aproape liniare cu acelaşi număr de elemente. Sistemele neliniare sînt utilizate în circuitele de înregistrare şi numărare, în circuitele de baleiaj ale osciloscoapelor şi aparatelor de televiziune, precum şi la generatorii de impulsuri.

Analiza generală a respiraţiei. În concordanţă cu cele arătate mai sus, tipul de sisteme implicat în reglarea nervoasă a respiraţiei poate fi deter-

minat cu ajutorul metodelor experimentale cunoscute (fig. 486). Volumul plămînilor poate fi reglat după dorință, în vederea reglării influxului vagal spre centrii respiratori din trunchiul cerebral. Efluxul poate fi măsurat prin modificările de presiune produse în tancul de ulei de mușchii respiratori. Pe de altă parte, impulsurile nervoase din nervii frenici pot fi înregistrate electric. Influxul vagal, fiind menținut constant, influxul chimic poate fi reglat prin modificarea nivelului CO_2 din sînge. Impulsurile nervoase și efectele chimice pot fi astfel măsurate separat sau în asociere.

Cînd animalul devine apneic datorită hiperventilației, efluxul scade la zero și sistemul nu mai oscilează pînă cînd concentrația de CO_2 nu crește.

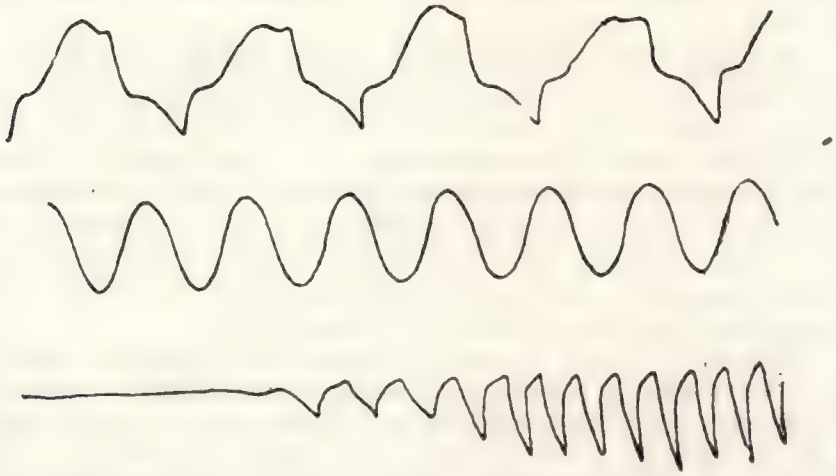


Fig. 488. — Tipuri de modificări de presiune produse în baia de ulei (vezi fig. 486) de activitatea inspiratorie a mușchilor respiratori. Sus: modificările în cazul unui volum pulmonar impus. *La mijloc* — undă sinusoidală pentru comparare cu curba de presiune de mai sus; de notat că aceasta nu devine sinusoidală nici la o amplitudine scăzută. (După A. C. Young, experiențe nepublicate). *Jos:* modificările în timpul revenirii din apnee, volumul pulmonar fiind fixat.

Modificările de presiune produse în timpul revenirii din apnee sînt prezentate în fig. 488. Este evident că efluxul nu este sinusoidal, nici la amplitudinile cele mai scăzute, și deci sistemul respirator este neliniar. O altă dovadă se obține cînd volumul pulmonar se modifică sinusoidal și se înregistrează presiunea ce rezultă. Efluxul, care este în funcție de frecvența influxului, poate fi în legătură armonică sau subarmonică cu frecvența impulsului; fig. 488 prezintă un exemplu de legătură subarmonică. Putem deci trage concluzia că sistemul respirator este neliniar, avînd cel puțin două poziții neoscilante, apneea și apneuza, și variații oscilatoare între aceste limite în care are loc respirația eupneică normală.

Model nervos neliniar. Un model nervos posibil al unui sistem care ar putea oscila este prezentat în fig. 489. Acest model este mult prea simplificat, prin faptul că posedă numai doi neuroni; sistemul real ar fi compus din mulți neuroni conectați. Neuronii din fig. 489 trebuie să aibă trei proprietăți. Prima este similară adaptării la organele de simț. Ast-

fel, în cazul unei bombardări prin impulsuri aferente, numărul de impulsuri provenite de la neuroni trebuie să fie la început mare şi apoi să scadă gradat. În al doilea rînd, numărul de impulsuri eferente pe secundă trebuie să fie la început mai mare decît numărul de impulsuri aferente (aportul mai mare decît unitatea). A treia proprietate esenţială constă în aceea că cel puţin unul din neuroni trebuie să aibă o legătură neliniară între frecvenţa efluxului său şi aceea a influxului pe care-l primeşte. Atît prima, cît şi a doua proprietate — „adaptarea" şi aportul mai mare decît unitatea — au fost observate la interneuronii din măduva spinării. A treia condiţie este întîlnită în mod obişnuit la sistemul nervos. Cînd neuronii cu astfel de

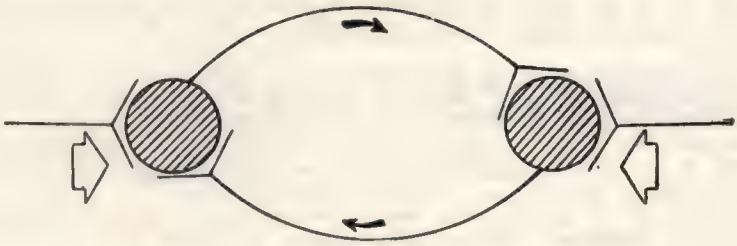


Fig. 489. — Diagrama unui sistem oscilator simplu de doi neuroni, prezentînd proprietăţile descrise în text.

proprietăţi sînt conectaţi ca în fig. 489, sistemul va da salve de impulsuri, intervalul dintre salve fiind determinat de „constanta de timp" a procesului asemănător adaptării şi, într-o oarecare măsură, de proprietăţile neliniare ale celulelor. Această situaţie poate fi simulată de un sistem electric analog şi, de fapt, este vorba de binecunoscutul multivibrator.

Într-un astfel de sistem, dacă aferenţe suplimentare formează sinapse cu celulele, o descărcare continuă suficient de puternică va opri oscilaţia sistemului, în care caz una din celule se va descărca neîntrerupt, în timp ce cealaltă rămîne aproape imobilă. În mod analog, efectul corespunzător poate fi observat dacă tuburile individuale din multivibrator sînt influenţate de un voltaj aplicat. În general, sistemele de acest fel au două sau mai multe poziţii stabile şi o regiune intermediară cu oscilaţie continuă. Ele au de asemenea proprietăţile generale enumerate la discutarea sistemelor neliniare. Aceste perechi oscilatoare de neuroni ar putea exista în zona respiratorie bulbară, fiind asemănătoare celulelor care se descarcă în timpul inspiraţiei şi expiraţiei.

Un model mai complet ar trebui, desigur, să ia în consideraţie interconexiunile perechilor individuale de celule. Astfel de interconexiuni sînt necesare pentru a reuni părţile oscilatorului, în vederea obţinerii unei descărcări sincrone asemănătoare aceleia care are loc în timpul respiraţiei. Modelul mai complet va trebui să ţină seama de interconexiunile suplimentare ale neuronilor prin căile din protuberanţă (centrul apneustic şi centrul pneumotaxic). Aceşti centri pot acţiona în special ca voltaje directe; există însă dovezi contrarii, deoarece s-a înregistrat o activitate electrică corespunzătoare respiraţiei [10, 43].

În sistemele relativ complexe de acest fel nu este de obicei posibil să se afirme că oscilaţia ar rezulta din conexiunile dintre elemente speci-

fice, dar ea poate constitui o proprietate a legăturilor reciproce dintre numărul relativ mare de celule. Pentru acest motiv, este destul de primejdios să credem că ritmicitatea unui astfel de sistem şi-ar avea sediul într-o anumită regiune a trunchiului cerebral, numai pentru că această parte este capabilă de oscilaţii, cînd este izolată de alte părţi. Este posibil ca un mare număr de alte grupe de celule să oscileze de asemenea, dacă ar putea fi izolate pe cale chirurgicală.

BIBLIOGRAFIE

1. ADRIAN E. D. — *J. Physiol.*, 1933, *79* : 322.
2. AVIADO D. M. Jr., LI T. H., KALOW W., SCHMIDT C. F., TURNBULL G. L., PESKIN G. W., HESS M. E. şi WEISS A. J. — *Amer. J. Physiol.*, 1951, *165* : 261.
3. VON BAUMGARTEN R. şi KANZOW E. — *Arch. ital. Biol.*, 1958, *96* : 361.
4. BRECKENRIDGE C. G. şi HOFF H. E. — *Amer. J. Physiol.*, 1950, *160* : 385.
5. BRECKENRIDGE C. G., HOFF H. E. şi SMITH H. T. — *Amer. J. Physiol.*, 1950, *162* : 74.
6. BRONK D. W. şi FERGUSON L. K. — *Amer. J. Physiol.*, 1935, *110* : 700.
7. BROOKHART J. M. — *Amer. J. Physiol.*, 1940, *129* : 709.
8. CAMPBELL E. J. M. — *The respiratory muscles and the mechanics of breathing*, Chicago, Yearbook Publishers, Inc. 1958, XVI, 131 p.
9. COHEN M. I. — *Amer. J. Physiol.*, 1959, *195* : 23.
10. COHEN M. K. şi WANG S. C. — *J. Neurophysiol.*, 1959, *22* : 23.
11. COMROE J. H. — *Amer. J. Physiol.*, 1939, *127* : 176.
12. COMROE J. H. şi SCHMIDT C. F. — *Amer. J. Physiol.*, 1938, *121* : 75.
13. GESELL R., BRICKER J. şi MAGEE C. — *Amer. J. Physiol.*, 1936, *117* : 423.
14. HABER E., KOHN K., NGAI S. H., HOLODAY D. A. şi WANG S. C. — *Amer. J. Physiol.*, 1957, *190* : 350.
15. HARRIS A. S. — *Amer. J. Physiol.*, 1945, *143* : 140.
16. HERING E. şi BREUER J. S. B. — *Akad. wiss. Wien*, 1868, *57* : 672 ; *58* : 909.
17. HESS W. R. — *Pflüg. Arch. ges. Physiol.*, 1936, *237* : 24.
18. HESS W. R. şi WYSS O. A. M. — *Pflüg. Arch. ges. Physiol.*, 1936, *237* : 761.
19. HOFF H. E. şi BRECKENRIDGE C. G. — *Amer. J. Physiol.*, 1949, *158* : 157.
20. HOFF H. E., BRECKENRIDGE C. G. şi CUNNINGHAM J. E. — *Amer. J. Physiol.*, 1950, *160* : 485.
21. KERR D. I. B., DUNLOP C. W., BEST E. D. şi MULLNER J. A. — *Amer. J. Physiol.*, 1954, *176* : 508.
22. KNOWLTON C. G. şi LARRABEE M. G. — *Amer. J. Physiol.*, 1946, *147* : 100.
23. LARRABEE M. G. şi KNOWLTON G. C. — *Amer. J. Physiol.*, 1946, *147* : 90.
24. LUMSDEN T. — *J. Physiol.*, 1923, *57* : 153.
25. LUMSDEN T. — *J. Physiol.*, 1923, *57* : 354.
26. MARCKWALD M. — *Z. Biol.*, 1887, *23* : 149.
27. MARCKWALD M. — *The movements of respiration and their innervation in the rabbit*, Trans. by Haig, T. A., London, Blackie & Son, 1888.
28. MARCKWALD M. şi KRONECKER H. — *Arch. Anat. Physiol. wiss. Med.*, 1880, 441—446.
29. MINORSKY N. — *Introduction to non-linear mechanics*, Ann. Arbor, Mich., J. W. Edwards, 1947.
30. NELSON J. R. — *J. Neurophysiol.*, 1959, *22* : 590.
31. NGAI S. H. şi WANG S. C. — *Amer. J. Physiol.*, 1957, *190* : 343.
32. PAINTAL A. S. — *J. Physiol.*, 1953, *121* : 341.
33. PITTS R. F., MAGOUN H. W. şi RANSON S. W. — *Amer. J. Physiol.*, 1939, *126* : 673.
34. PITTS R. F., MAGOUN H. W. şi RANSON S. W. — *Amer. J. Physiol.*, 1939, *126* : 689.
35. PITTS R. F., MAGOUN H. W. şi RANSON S. W. — *Amer. J. Physiol.*, 1939, *127* : 654.

36. SCHIFF J. M. — *Lehrbuch der Physiologie des Menschen,* Lahr, Schaufenburg, 1858—59.
37. SCHIFF J. M., MORITZ SCHIFF'S — *Gesammelte Beiträge zur Physiologie,* Lausanne, B. Benda, 1894, 4 vol. (vezi vol. 1).
38. SHERRINGTON C. S. — *J. Physiol.,* 1913, *47* : 196.
39. SPENCER W. G. — *Phil. Trans.,* 1894, *B185* : 609.
40. STELLA G. — *J. Physiol.,* 1938, *93 :* 263.
41. STELLA G. — *J. Physiol.,* 1939, *95* : 365.
42. STOKER J. J. — *Nonlinear vibrations in mechanical and electrical systems.* New York, Interscience Publishers, 1950, XIX, 273 p.
43. TAKAGI K. şi NAKAYAMA T. — *Science,* 1958, *128 :* 1 206.
44. TANG P. C. — *Amer. J. Physiol.,* 1953, *172* : 645.
45. TANG P. C. şi YOUNG A. C. — *Fed. Proc.,* 1956, *15 :* 184.
46. TRUXAL J. G. — *Automatic feedback control system synthesis,* New York, McGraw-Hill, 1955, XIII, 675 p.
47. WALDRING S. şi DIRKEN M. N. J. — *J. Neurophysiol.,* 1951, *14 :* 227.
48. WANG S. C., NGAI S. H. şi FRUMIN M. J. — *Amer. J. Physiol.,* 1957, *190* :333.
49. WIDDICOMBE J. G. — *J. Physiol.,* 1954, *123* : 55.
50. WIDDICOMBE J. G. — *J. Physiol.,* 1954, *123* : 71.

Capitolul al 38-lea

Reglarea respiraţiei*

Reglarea chimică a respiraţiei

Bioxidul de carbon
Efectele unei presiuni scăzute de CO_2
Variaţia de sensibilitate faţă de CO_2; pragul CO_2
Mecanismul de acţiune al CO_2
Concentraţia ionilor de hidrogen
Oxigenul
Reflexele chemoceptoare de la glomusurile carotidiene şi aortic
Rolul reflexelor chemoceptoare în reglarea respiraţiei

Stimularea respiraţiei în efort

Separarea reglării chimice a respiraţiei de cea nervoasă este total artificială şi nefiziologică. Principalii trei factori care reglează respiraţia sînt compoziţia chimică a sîngelui, ierarhia centrilor din cadrul sistemului nervos şi complexul de impulsuri aferente care vin la aceşti centri. Aceasta este o reglare cu fluctuaţii, în care rolul determinant poate reveni cînd unuia, cînd altuia dintre factori. Von Euler şi Söderberg [19] au relevat „liniştea" electrică relativă a bulbului deaferentat, dar dacă conţinutul în CO_2 al amestecului de aer cu care este ventilat animalul creşte pînă la 6,5%, apar potenţiale respiratorii tipice. În alte condiţii, un bulb anoxic poate fi activat prin stimularea chemoceptorilor, iar în lipsa acestei stimulări apare apneea. Cîinele decerebrat care primeşte morfină respiră datorită unei activări suprabulbare; dacă protuberanţa este înlăturată, respiraţia încetează.

Reglarea chimică a respiraţiei

Bioxidul de carbon. Recunoaşterea rolului preponderant al CO_2 în reglarea zilnică a respiraţiei se datoreşte studiilor lui Haldane şi şcolii sale, ale căror lucrări constituie o piatră de hotar în istoricul reglării chimice a ventilaţiei. Haldane [9] a revizuit dovezile care au dus la următoarele concluzii:

1) În experienţele asupra respiraţiei la om, aceasta creştea vizibil cînd proporţia de CO_2 din aer se ridica la aproximativ 3%, iar proporţia

* Scris pentru ediţia a 17-a de H. E. Hoff şi C. B. Breckenridge editat de T. C. Ruch.

de O_2 scădea la aproximativ 17% ; respiraţia a fost mult crescută cînd CO_2 atingea o proporţie de 6%. Cînd experienţa a fost repetată cu absorbţia CO_2 prin calce sodată nu s-a constatat o deosebire remarcabilă în ceea ce priveşte respiraţia pînă cînd O_2 a scăzut la aproximativ 14%. Cînd, în sfîrşit, absorbantul de CO_2 a fost îndepărtat, adăugîndu-se însă O_2, astfel încît conţinutul de oxigen s-a menţinut normal de ridicat în tot timpul experienţei, hiperpneea s-a dezvoltat ca şi cum ar fi fost utilizat aer obişnuit. În alte studii similare, s-a constatat că respiraţia dificilă în experienţe respiratorii acute se datoreşte aproape în totalitate acumulării de CO_2, în timp ce în cazul unor concentraţii scăzute de O_2 se putea produce brusc pierderea cunoştinţei, fără o tulburare respiratorie prodromală.

2) Concentraţia de CO_2 din aerul alveolar, care în limite largi reflectă concentraţia de CO_2 din sîngele arterial, este de o constanţă remarcabilă la orice individ în decursul unui interval de timp şi al unei activităţi îndelungate şi se menţine astfel pînă cînd concentraţia de O_2 din aerul inspirat scade la aproximativ 12—13%, iar O_2 alveolar la 8%. În acest moment, CO_2 alveolar începe să scadă.

3) Cînd însă concentraţia CO_2 alveolar creşte pe măsura adăugării de bioxid de carbon la aerul inspirat, ventilaţia creşte brusc. O creştere foarte mică (de aproximativ 0,25%) a CO_2 alveolar duce la o creştere de 100% a respiraţiei.

4) Invers, scăderea conţinutului alveolar de CO_2 prin hiperventilaţie voluntară produce apnee. Capacitatea de oprire a respiraţiei este de asemenea mărită de hiperventilaţia preliminară şi diminuată prin respirarea unui aer la care s-a adăugat CO_2.

5) Producţia crescută de CO_2 în timpul unui efort este asociată cu o creştere a CO_2 alveolar şi cu o ventilaţie crescută, deşi în cursul unui efort mai intens conţinutul de CO_2 începe să scadă. (Cu toate că aceasta este o reacţie obişnuită, ea nu are loc la toţi indivizii.)

Pe baza acestor observaţii, Haldane a tras concluzia că aparatul respirator pare să fie dirijat mai mult de necesitatea de a elimina CO_2 decît de aceea de a prelua O_2 şi că reglarea chimică a respiraţiei se concentrează asupra homeostaziei pCO_2 alveolar. Elementele de bază ale acestei relaţii sînt ilustrate în fig. 490, în care ventilaţia, exprimată în multipli ai valorii normale pentru ventilaţia alveolară (ventilaţia totală minus ventilaţia spaţiului mort), este reprezentată în raport cu presiunea parţială a CO_2 alveolar (şi deci arterial). Indicaţia H,pCO_2 este utilizată pentru a arăta, după cum se va discuta mai tîrziu, că CO_2 din sînge are asupra respiraţiei atît un efect direct cît şi un efect indirect, prin influenţa sa asupra concentraţiei ionilor de hidrogen.

Creşterea ventilaţiei produsă prin inhalarea de CO_2 este compensatoare, tinzînd să atenueze creşterea pCO_2 alveolar care ar avea loc în caz contrar. Astfel, într-o experienţă făcută de Haldane pe el însuşi, inhalarea a 3,8% CO_2 a dus la o creştere a ventilaţiei de 258%, în timp ce concentraţia de CO_2 din aerul alveolar a crescut numai de la 5,62 la 5,97%. Inhalarea a 5,28% CO_2 a determinat o creştere a ventilaţiei de 447%, în timp ce CO_2 alveolar a crescut numai la 6,55%. Fără o astfel de creştere a ventilaţiei, pCO_2 arterial s-ar apropia de niveluri care ar avea efecte centrale nocive. [O concentraţie a aerului alveolar de 5,62% corespunde unei pCO_2 de 43 mm Hg. În prezenţa unei proporţii de 3,8% CO_2 (pCO_2 30 mm Hg) în aerul inspirat, pCO_2 alveolar ar creşte pînă la 43 + 30, sau 73 mm Hg, co-

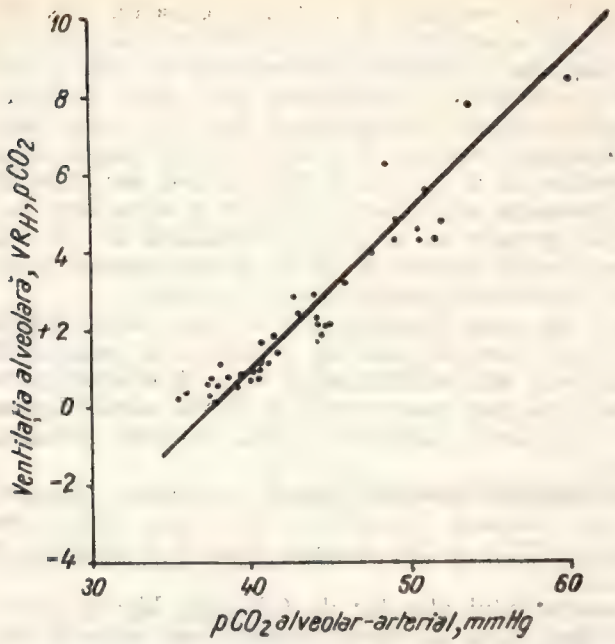


Fig. 490. — Ventilația alveolară în multipli ai valorii normale de repaus, ca o funcție a pCO_2 alveolar-arterial în experiențe cu inhalare de CO_2. Punctele din diagramă reprezintă valorile medii pentru 10 subiecți într-un număr de 200 de determinări individuale. (După Gray, *Pulmonary ventilation and its physiological regulation*, Springfield, Ill., Charles C. Thomas, 1949).

respunzînd unei concentrații a CO_2 alveolar de peste 9%, dacă ventilația nu ar fi mărită]. Maximul răspunsului hiperpneic la concentrații crescute de CO_2 în aerul inspirat este atins în experiențe acute, în cazul unor concentrații de aproape 9%; după aceasta, deprimarea centrală începe să reducă răspunsul respirator (fig. 491), iar niveluri mai ridicate devin intolerabile — anestezice și letale.

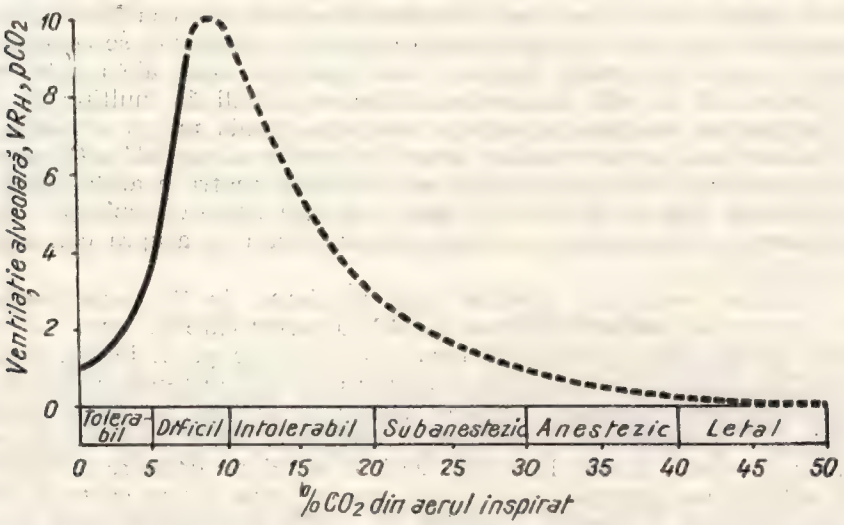


Fig. 491. — Răspuns ventilator ca o funcție a procentului de CO_2 inspirat. (După Gray, *Pulmonary ventilation and its physiological regulation*, Springfield, Ill., Charles C. Thomas, 1949).

În trecut, se utilizau în mod curent 5% CO_2 și 95% oxigen pentru reanimarea persoanelor asfixiate. În majoritatea cazurilor, utilizarea CO_2 nu este garantată. Deoarece presiunile de CO_2 arterial și alveolar ale bolnavului sînt mult peste valoarea normală datorită încetării respirației, adăugarea de 5% CO_2 la gazul inspirat mărește hipercapnia și poate determina o creștere a CO_2 arterial pînă la niveluri anestezice sau chiar letale.

Efectele presiunii scăzute de CO_2. Dacă pCO_2 din aerul alveolar și din sîngele arterial este ușor scăzut sub valoarea normală de 40 mm Hg prin hiperventilație voluntară, se produce o apnee de scurtă durată cînd efortul voluntar este oprit. Cu cît pCO_2 este mai scăzut, cu atît apneea va fi mai lungă. Printr-o respirație cît mai profundă și mai rapidă posibil, presiunea alveolară de CO_2 poate scădea cu 20—30 mm Hg, pînă la un nivel permițînd o apnee de cîteva minute. Mai mult decît atît, după restabilirea respirației spontane, aceasta este frecvent periodică, așa cum arată fig. 492. Periodicitatea respirației ulterioare este în mod convențional

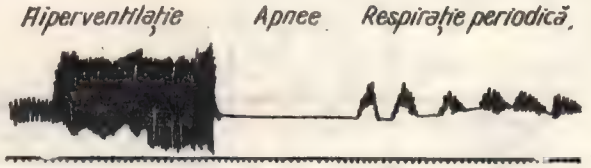


Fig. 492. — Apnee cu o durată de 2 minute după o perioadă de hiperventilație voluntară de același timp. Apneea a fost urmată de o respirație periodică. (După Douglas și Haldane, *J. Physiol.*, 1909, *38*: 401).

atribuită fluctuațiilor pO_2 și pCO_2 alveolar în perioada de restabilire. Aceste fluctuații sînt ilustrate în fig. 493. Nivelul pO_2 alveolar scade brusc în prima fază a apneei și crește apoi cu fiecare fază a respirației, pentru a scădea din nou în timpul apneei totale. Se presupune că fiecare perioadă de apnee inițiază un ciclu respirator, care, la rîndul său, produce apnee, prin restabilirea unui nivel pO_2 mai apropiat de normal și prin scăderea pCO_2. Este evident că nivelurile gazului alveolar constituie mai curînd rezultatul decît cauza respirației periodice. Analiza servocontrolului sugerează o serie de căi de abordare a determinării cauzei oscilației reprezentate de respirația periodică (capitolul al 37-lea).

Variația de sensibilitate față de CO_2; pragul CO_2. În studiile efectuate pe doi subiecți normali expuși unei hipoxii acute, Nielson și Smith [16] au observat anumite modificări foarte semnificative ale curbei care exprimă relația dintre ventilație și pCO_2 alveolar, dacă acesta din urmă era crescut prin adăugarea de CO_2 la amestecul de gaz inspirat. Aceste modificări au demonstrat că CO_2 nu acționează ca un stimulent respirator la toate nivelurile, ci numai cînd crește pînă la un nivel-prag de aproape 30 mm Hg. Deoarece în hipoxia acută pCO_2 poate scădea sub acest nivel, este evident că respirația hipoxică nu posedă nici un element de activare prin CO_2, cînd nu se adaugă CO_2 la aerul inspirat. Aceasta explică de ce „inundarea" bruscă a sistemului cu O_2 sau alte procedee care anulează activarea chemoceptoare pot da naștere la apnee.

În cazul unei expuneri cronice la atmosfere sărace în O_2, apneea nu se produce, iar oprirea activării chemoceptorilor are o influenţă redusă asupra ventilaţiei. Limitele scăzute ale pCO_2 constatate în respiraţia hipoxică cronică modifică ventilaţia. Este evident că pragul faţă de CO_2 a scăzut, astfel încît un pCO_2 care nu este eficient în hipoxia acută, devine capabil să regleze respiraţia într-o stare cronică. Diminuarea CO_2 printr-o hiperventilaţie prelungită într-un respirator sau prin ingerare prelungită de clorură de amoniu, duce de asemenea la o scădere a pragului faţă de

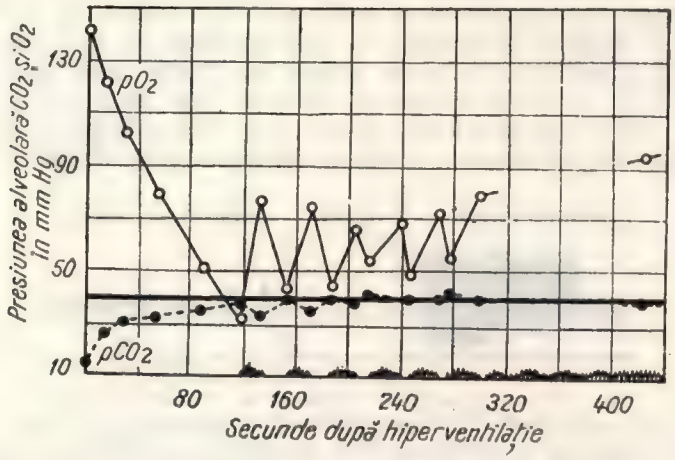


Fig. 493. — Variaţiile presiunilor de bioxid de carbon şi oxigen alveolar după hiperventilaţie explică apneea şi respiraţia periodică. De notat că, imediat după hiperventilaţie, presiunea oxigenului alveolar a fost ridicată, iar aceea a bioxidului de carbon scăzută. Presiunea bioxidului de carbon a crescut, dar, înainte de a reveni la normal *(linia groasă orizontală)*, presiunea oxigenului a scăzut suficient pentru a stimula în mod reflex respiraţia. Atunci s-a produs prima serie de respiraţii (vezi partea de jos a diagramei), mărind presiunea oxigenului şi scăzînd presiunea bioxidului de carbon. (După Douglas şi Haldane, *J. Physiol.*, 1909, *38*: 401).

CO_2; în plus, aceasta demonstrează o tendinţă generală a aparatului respirator de a se adapta în timp la reducerile de pCO_2 şi de a menţine astfel eficienţa reglării respiratorii de către CO_2. Centrii respiratori se pot de asemenea adapta la efectele cronice ale unui nivel anormal de ridicat de CO_2 prin reducerea reactivităţii lor, dar acest fapt nu a fost demonstrat. În emfizemul pulmonar, nivelul CO_2 din sîngele arterial este ridicat în mod cronic, întrucît ventilaţia pulmonară este ineficientă. Centrii respiratori se adaptează la acest pCO_2 crescut, astfel încît CO_2 încetează de a mai conduce reglarea chimică a respiraţiei, care este preluată de stimularea hipoxică prin chemoceptori[1]. Administrarea de O_2, care are ca scop înlăturarea hipoxiei, poate micşora ventilaţia prin diminuarea stimulării hipoxice, putînd astfel duce la o creştere suplimentară a CO_2, şi la o deprimare reală a respiraţiei. Respiraţia artificială poate uneori să întrerupă cercul vicios şi să reducă pCO_2 la limite normale, restabilind un tip mai apropiat de normal de reglare respiratorie.

Mecanismul de acţiune al CO_2. Sînt din ce în ce mai multe dovezi că CO_2 participă la metabolismul celular ca o individualitate moleculară şi nu pur şi simplu ca un factor care reglează concentraţia ionilor de hidrogen. Se ştie că CO_2 poate fi metabolizat de celule. În concentraţii scăzute, el măreşte proporţia consumului de O_2 al anumitor ţesuturi şi viteza glicolizei în ţesuturile bulbului. Lorente de Nó a subliniat că CO_2 este esenţial pentru comportamentul normal al ţesutului nervos: „Se poate spune că prezenţa unei cantităţi de 5% CO_2 creşte capacitatea ner-

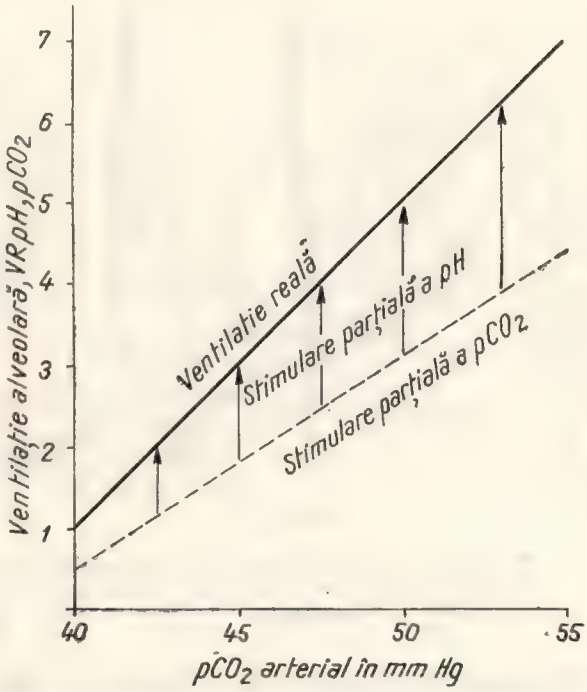


Fig. 494. — Analiza efectelor stimulatoare parţiale asupra ventilaţiei alveolare a unui pCO_2 mărit şi a unei concentraţii crescute a ionilor de H^+ în experienţe cu inhalare de CO_2. (După Gray, *Pulmonary ventilation and its physiological regulation*, Springfield, Ill., Charles C. Thomas, 1949).

vilor de a efectua o activitate, fără îndoială din cauză că mecanismele enzimatice ale nervilor utilizează rezervele de energie metabolică mai rapid şi mai eficient în prezenţa decît în absenţa unei anumite concentraţii de CO_2" [15].

Concentraţia ionilor de hidrogen. Într-un sistem tampon simplu, concentraţia H^+ depinde de concentraţiile relative ale acidului liber şi ale sării sale, aşa cum se exprimă în cunoscuta formulă Henderson—Hasselbalch: $pH = (BHCO_3/H_2CO_3) + pK$. Într-un astfel de sistem, creşterea pCO_2 ar determina creşterea valorii H_2CO_3, producînd astfel scăderea pH. De aceea, o creştere a pCO_2 alveolar va diminua pH şi va provoca acidemie, în timp ce o diminuare a pCO_2 alveolar, ca aceea produsă de hiperventilaţia voluntară sau reflexă, va determina creşterea pH şi va provoca alcaloză.

Acest fapt şi observaţia că injectarea de acid stimulează respiraţia ne determină să ne întrebăm dacă CO_2 acţionează prin modificarea pH, fie

în sîngele arterial, fie în celulele chemosensibile ale bulbului. Cînd se compară însă efectele ventilatorii ale unor creşteri egale de aciditate produse de inhalarea de CO_2 şi de acidoza metabolică, se constată că creşterea produsă de CO_2 depăşeşte cu mult pe aceea determinată de acidoză. Pentru acest motiv, precum şi din alte considerente, Gray[7], afirmă că CO_2 şi acidoza stimulează respiraţia în mod individual, ca elemente separate, şi că efectele lor pot fi însumate algebric. Considerată din punct de vedere matematic, această concepţie are o valoare prognostică. Răspunsul la inhalarea de CO_2, de exemplu, reprezintă însumarea a doi factori —

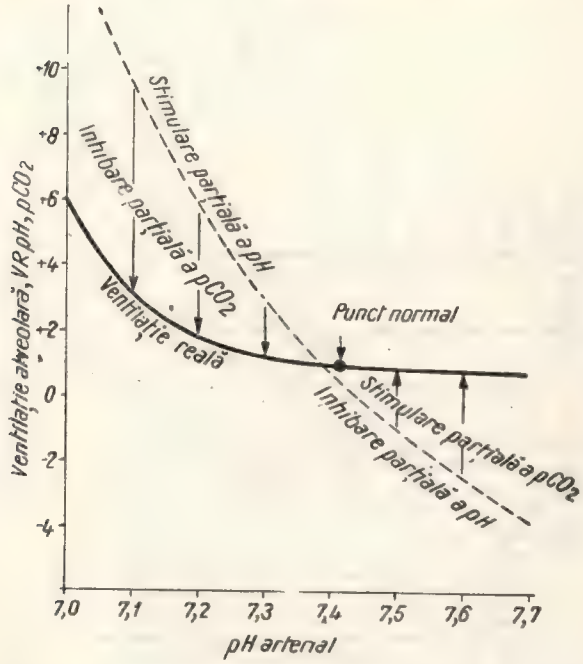


Fig. 495. — Analiza ventilaţiei alveolare în condiţiile acidozei şi alcalozei metabolice. Efectul stimulator parţial al concentraţiei crescute de ioni H^+ şi efectul inhibitor parţial al concentraţiei scăzute de ioni H^+ sînt incomplet echilibrate de efectele parţiale opuse ale modificărilor pCO_2. (După Gray, *Pulmonary ventilation and its physiological regulation*, Springfield, Ill., Charles C. Thomas, 1949).

CO_2 crescut şi, în consecinţă, aciditate crescută — ambii acţionînd în sensul creşterii ventilaţiei.

Figura 494 ilustrează modul cum ventilaţia mărită (fig. 491) este rezultanta acestor doi factori. În acidoza metabolică (fig. 495, *stînga)*, aceşti factori acţionează în mod opus : acidoza stimulează respiraţia, pCO_2 descreşte ca urmare a creşterii ventilaţiei, iar stimularea prin CO_2 scade în consecinţă. Ventilaţia netă este astfel mai redusă decît aceea produsă exclusiv de pH. Invers (fig. 495, *dreapta)*, în alcaloza metabolică, influenţa unui pH mărit în sine ar diminua ventilaţia, dar CO_2 se acumulează, măreşte stimularea prin CO_2 şi menţine ventilaţia. Hiperpneea produsă de o scădere a pH reprezintă un mijloc compensator care tinde să atenueze creşterea pH ce se produce, deoarece reducerea pCO_2 măreşte proporţia $BHCO_3/H_2CO_3$, ca rezultat al reducerii H_2CO_3. Modificările respiratorii care au loc cînd pH este modificat, împreună cu modificarea consecutivă a pCO_2, care la rîndul său atenuează variaţiile iniţiale ale pH, constituie astfel un mijloc important de menţinere a homeostaziei pH în organism.

Sediul acţiunii pH ca stimulent respirator nu a fost stabilit. Poate fi vorba de un element de stimulare chemoceptoare periferică la un prag înalt, dar efectul preponderant este considerat a fi central, deoarece continuă şi după deaferentarea chemoceptorilor periferici.

Oxigenul. Interesul aproape exclusiv acordat reglării ventilaţiei prin CO_2 şi-a modificat obiectivul cînd Heymans şi colab. au demonstrat prezenţa reflexelor respiratorii şi circulatorii din regiunea sinusului carotidian. Se ştie astăzi că atît *chemoceptorii*, cît şi *presoceptorii* sînt situaţi la bifurcaţia arterelor carotide comune, precum şi la nivelul arcului aortei.

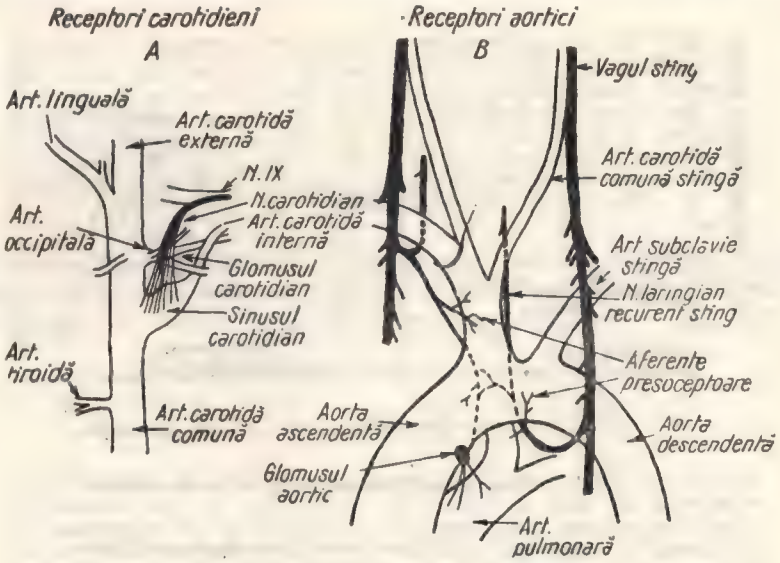


Fig. 496. — Reprezentare diagramatică a localizării şi conexiunilor nervoase ale chemoreceptorilor aortici şi carotidieni (la cîine). (După Comroe, *Amer. J. Physiol.*, 1939, *127*: 176 şi Comroe şi Schmidt, *Amer. J. Physiol.*, 1938, *121*: 75).

Ambii au efecte respiratorii, dar *chemoceptorii* sînt deosebit de importanţi, deoarece sînt sensibili atît la tensiunea O_2, cît şi la aceea a CO_2 din sîngele care îi perfuzează; ei asigură în mod reflex reglarea respiraţiei prin pO_2, o reglare chimică de care centrul respirator este lipsit.

Glomusurile carotidiene sînt corpusculi epitelioizi legaţi de arterele occipitale în imediata apropiere a punctelor lor de origine din arterele carotide externe. Glomusul aortic este izolat şi se află în concavitatea arcului aortic. Glomusurile la cîine sînt prezentate diagramatic în fig. 496, extrasă din lucrările lui Comroe[2] şi Comroe şi Schmidt[3]. După de Castro[6] şi Nonidez[17], glomusurile sînt formate din celule receptoare epitelioide rotunjite, separate de curentul sanguin numai prin pereţii subţiri ai capilarelor sinusoidale. Pe celulele receptoare şi între ele se găsesc fibre nervoase aferente. Aceste aferenţe pornesc din glomusurile carotidiene pentru a forma nervii carotidieni (nervii Hering), care se unesc cu nervii glosofaringieni ce pătrund în bulb. Aferenţele de la glomusul aortic pătrund în nervii depresori drepţi şi stîngi (nervii Cyon), care se extind central în trunchiurile vagale.

Reflexele chemoceptoare de la glomusurile carotidiene şi aortic. Heymans şi colab. au studiat reflexele respiratorii prin perfuzia glomusurilor carotidiene cu o soluţie Ringer a cărei compoziţie a fost modificată în diferite feluri. Presiunea perfuziei a fost menţinută constantă, pentru ca reflexele presoceptoare să nu influenţeze rezultatele. Creierul animalului a fost alimentat în mod adecvat cu sînge prin arterele vertebrale intacte. S-a constatat că o scădere a presiunii de O_2, o creştere a presiunii de CO_2 şi o creştere a acidităţii lichidului de perfuzie au determinat o stimulare reflexă accentuată a respiraţiei.

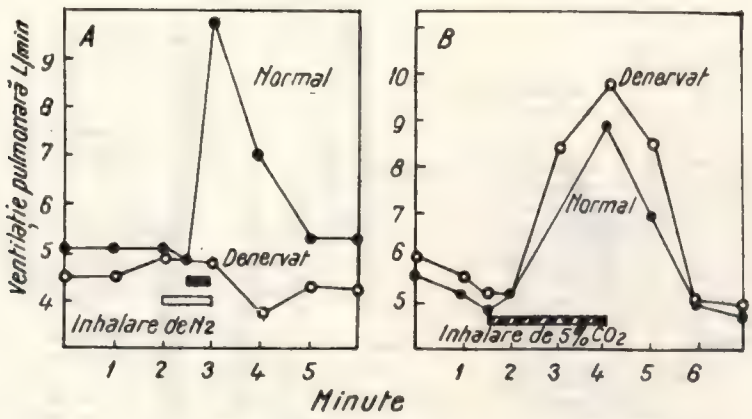


Fig. 497. — Compararea răspunsului respirator la animal după inhalarea de azot şi bioxid de carbon 5% în aer, înainte şi după denervarea glomusurilor carotidiene. A — răspunsul la inhalarea de azot. La animalul normal, o perioadă-test de 30 de secunde de inhalare de azot (indicată de linia groasă neagră) a dublat aproximativ ventilaţia. La animalul denervat, o perioadă-test de 60 de secunde (linia albă) a deprimat respiraţia. *B* — răspunsul la inhalarea a 5,0% CO_2. La animalul normal şi la cel denervat ventilaţia pulmonară a crescut aproximativ în aceeaşi măsură. (După Gemmill şi Reeves, *Amer. J. Physiol.*, 1933, *105*: 487).

Figura 497 reprezintă o experienţă suplimentară, comparînd răspunsurile animalelor la anoxie şi hipercapnee înainte şi după denervarea glomusurilor carotidiene. După denervare, ventilaţia scade ca răspuns la hipoxie în loc să crească, cum ne-am fi aşteptat. Această constatare sprijină punctul de vedere că stimularea respiraţiei prin anoxie este în mare măsură reflexă; ca efect central, anoxia produce numai o deprimare a respiraţiei. Spre deosebire de aceasta, răspunsul la inspirarea a 5% CO_2 nu diferă în mod apreciabil la animalul normal faţă de acela la care s-a efectuat denervarea chemoceptorilor (fig. 497 *B*). Totuşi, poate exista un element de răspuns periferic faţă de pH sau CO_2, aşa cum arată fig. 498. Deoarece răspunsul la aceşti factori persistă şi după denervarea chemoceptorilor, răspunsul periferic nu este absolut necesar, deoarece pH şi pCO_2 au efecte centrale directe. Care este contribuţia cantitativă a sensibilităţii periferice

față de pCO_2 și pH în ansamblul reglării respiratorii, această problemă nu este încă lămurită.

Rolul reflexelor chemoceptoare în reglarea respirației. Figura 499 arată că chemoceptorii pisicii se descarcă dacă animalul respiră 20% O_2, ca în

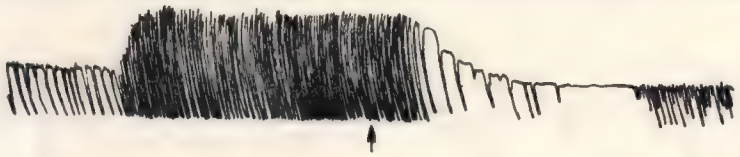


Fig. 498. — Hiperpnee produsă la cîine prin creșterea presiunii de bioxid de carbon și a concentrației ionilor de hidrogen în lichidul ce perfuzează glomusurile carotidiene izolate. În intervalele marcate cu săgeți, lichidul de perfuzie conținînd 61,6 vol.% de bioxid de carbon (pH 7,33) a fost înlocuit cu un lichid conținînd 19,8 vol.% (pH 7,40). Latența răspunsului s-a datorit spațiului mort din sistemul de perfuzie. (După Heymans și colab., *Arch. int. Pharmacology*, 1930, *39*: 400).

aer. Dacă acest fapt este valabil și pentru alte specii, el sugerează că asupra centrului respirator se exercită în mod normal un anumit grad de stimulare chemoceptoare. În concordanță cu acest punct de vedere este observația

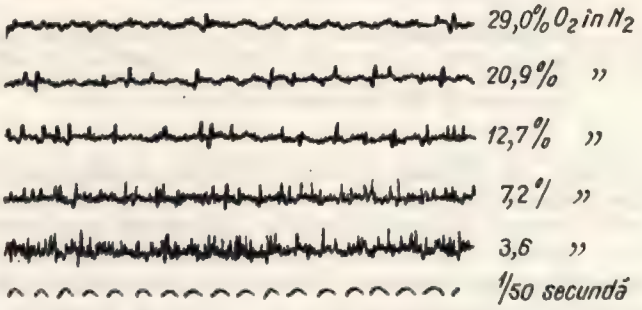


Fig. 499. — Impulsuri de la chemoreceptorii glomusului carotidian (la pisică) în timpul hiperventilației artificiale cu amestecuri de gaz în care conținutul de O_2 a fost redus progresiv. De notat că impulsurile s-au descărcat chiar dacă gazul conținea mai mult O_2 (29,0%) decît aerul și că descărcarea a crescut progresiv pe măsură ce a scăzut conținutul de O_2. (După Von Euler și colab., *Skand. Arch. Physiol.*, 1940, *83*: 132).

că, dacă se dă unor cîini normali să respire oxigen pur, are loc o reducere moderată a ventilației, reprezentînd probabil scăderea contribuției chemoceptoare din stimularea respiratorie. O reducere mai accentuată are loc cînd se dă nou-născuților și în special celor imaturi să respire O_2 100% și s-a tras concluzia că la sugari există în mod normal o stimulare chemoreflexă activă [5]. Adulții însă nu răspund în acest fel: ventilația sau nu se modifică de loc sau crește ușor. Se pare că există un anumit prag pentru apariția hiperventilației anoxice atît la om, cît și la cîine, aproximativ în punctul unde l-a localizat Haldane — echivalentul a 12 sau 13% O_2.

Creşterea ventilaţiei pulmonare determinată de anoxia *cronică* nu este mare. După cum se poate vedea în fig. 500, la limita toleranţei ventilaţia alveolară a crescut numai cu 75%. (În anoxia acută se ating temporar niveluri mult mai înalte.) Este evident că stimularea anoxică este rapid contrabalansată de reducerea stimulării centrogene produsă de diminuarea

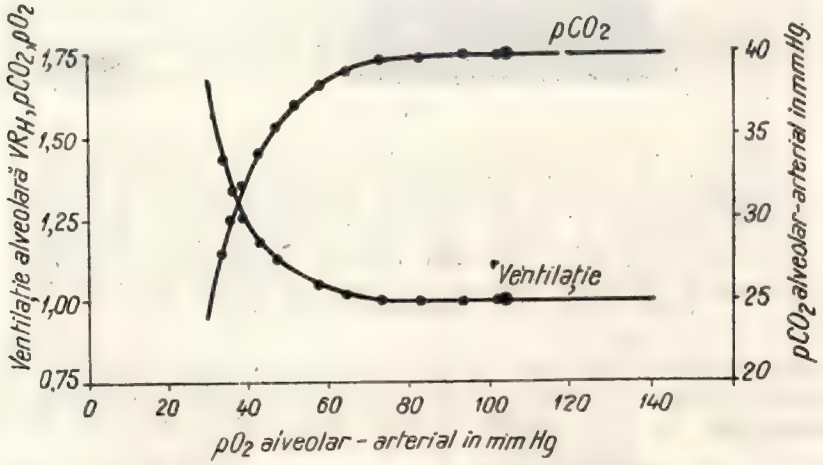


Fig. 500. — Răspunsul ventilator şi pCO_2 alveolar-arterial ca funcţii ale pO_2 alveolar-arterial în expunerea acută la anoxia de altitudine. (După Gray, *Pulmonary ventilation and its physiological regulation*, Springfield, Ill., Charles C. Thomas, 1949).

pCO_2 şi a acidităţii, ca urmare a hiperventilaţiei anoxice. Gray a elaborat o curbă (linia întreruptă, fig. 501) care reprezintă influenţa exercitată exclusiv de pO_2 arterial asupra ventilaţiei. În cazul unui pO_2 ridicat (la dreapta curbei), există o stimulare chemoceptoare foarte redusă, iar respiraţia este menţinută de prezenţa stimulărilor prin CO_2 şi pH. La cealaltă extremitate a curbei, ventilaţia, reprezentată de linia continuă, este, dimpotrivă, limitată de reducerea pCO_2 şi de creşterea pH. Aci stimularea este în mod exclusiv chemoceptoare. La limitele extreme de anoxie, respiraţia este în continuare limitată de o deprimare anoxică rapid progresivă a centrului; în ciuda nivelului înalt de bombardare chemoceptoare, se va produce în cele din urmă o insuficienţă ventilatorie.

S-a arătat în paragrafele precedente că răspunsul chemoceptor faţă de anoxie este provocat de o descreştere a *presiunii parţiale* de O_2 din sîngele arterial şi nu de *conţinutul* său. Aceasta înseamnă că protecţia împotriva anoxiei, realizată de mecanismul chemoceptor periferic, este utilă numai cînd anoxia rezultă dintr-o scădere a tensiunii O_2 şi nu atunci cînd puterea de transport a O_2 de către sînge este scăzută, fără o modificare a tensiunii. Necesităţile locale ale celulelor glomusurilor carotidiene şi ale glomusului aortic pot fi acoperite chiar şi de cantitatea redusă de O_2 transportată în soluţie simplă în sînge, cu condiţia ca tensiunea să fie normală. Un exemplu tipic al acestei ultime eventualităţi este oferit de intoxicaţia cu oxid de carbon. Compusul de oxid de carbon şi hemoglobină poate influenţa în aşa măsură sistemul de transport al O_2, încît să apară iminenţa de anoxie

tisulară, deoarece volumul de O_2 furnizat țesuturilor este insuficient. Respirația nu este stimulată, deoarece pO_2 nu scade. Anemia, methemoglobinemia și insuficiența circulatorie periferică constituie alte exemple. În aceasta din urmă însă, viteza de curgere a sîngelui periferic prin glomusul aortic și glomusurile carotidiene poate deveni atît de lentă, încît necesi-

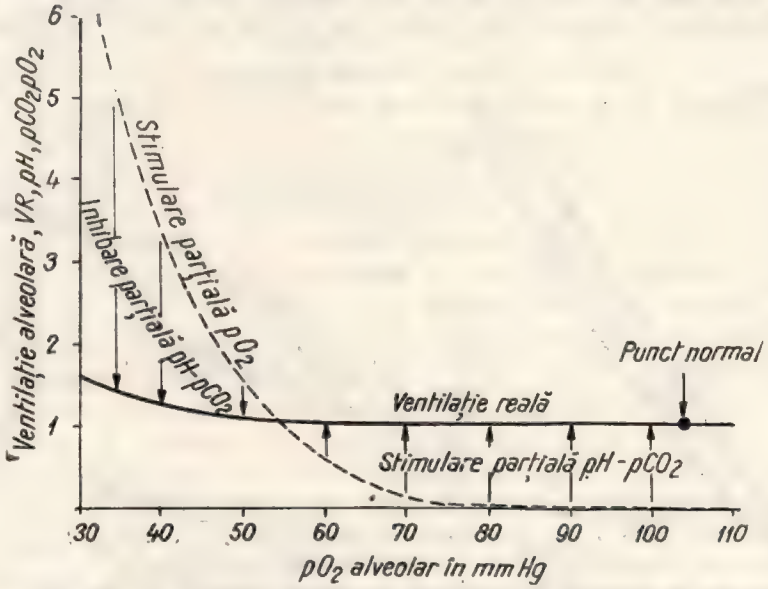


Fig. 501. — Analiza ventilației alveolare în condiții de anoxie în care un efect stimulator parțial al unui pO_2 scăzut este incomplet echilibrat de un efect parțial inhibitor al unui pCO_2 scăzut. (După Gray, *Pulmonary ventilation and its physiological regulation*, Springfield, Ill., Charles C. Thomas, 1949).

tățile metabolice normale ale celulelor receptoare chemosensibile, deși mici, încetează de a mai fi acoperite în mod adecvat și descărcarea chemoceptoare va începe din cauza anoxiei locale.

Stimularea respirației în efort

Hiperpneea de efort constituie un exemplu al modului în care se pot asocia mulți factori pentru a regla descărcarea ultimă a centrilor respiratori bulbari.

„Principala caracteristică a hiperpneei de efort o constituie adaptarea sa precisă la necesitățile metabolice ale organismului. Într-un efort moderat, ventilația este direct proporțională cu consumul de oxigen, astfel încît se menține un echivalent ventilator constant (adică ventilație/100 cm^3 de oxigen consumat). În eforturi grele, care comportă consumuri de oxigen de peste 2,0—2,5 l/minut, ventilația crește mai rapid decît metabolismul, iar echivalentul ventilator crește de asemenea" [8].

Această relație este reprezentată grafic în fig. 502 la *dreapta.* Se observă că, dacă ventilația și lucrul produs sînt reprezentate în raport cu consumul de O_2, vor rezulta linii paralele în limite mari. Unii din factori

care ar putea explica creşterea frecvenţei şi profunzimii respiraţiei în timpul efortului muscular sînt prezentaţi în fig. 502, la *stînga*.

În timpul unui efort care necesită pînă la 1 litru de O_2/min., pCO_2 alveolar creşte şi acest factor poate în mare parte constitui cauza ventilaţiei crescute în timpul efortului. În astfel de cazuri, anoxia şi producerea de acid sau alţi metaboliţi nu este necesar să fie invocate. În cazul unor eforturi care comportă un consum de oxigen de peste 1 l/minut, ten-

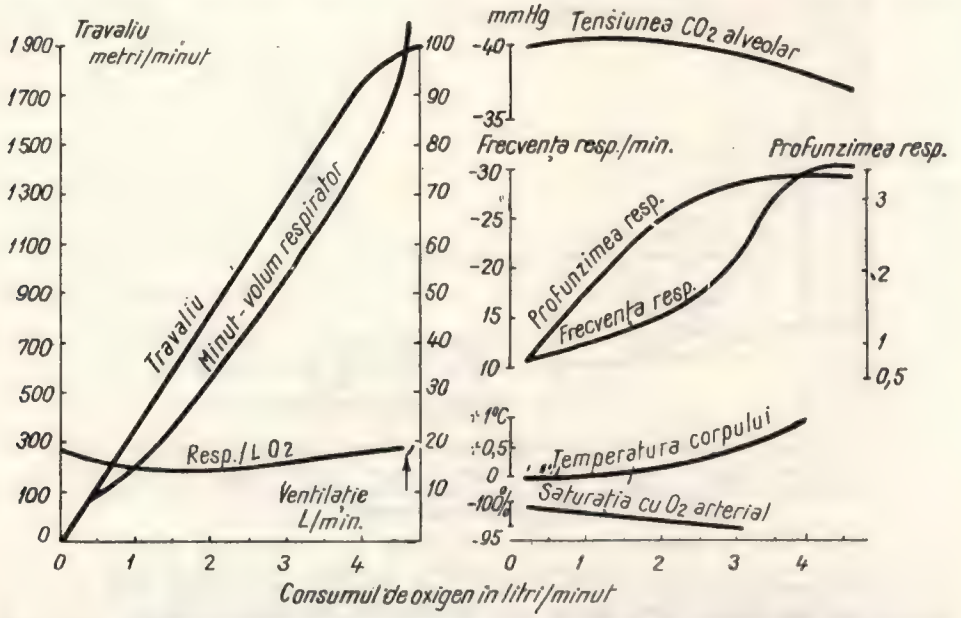


Fig. 502. — Variabile respiratorii ca răspuns la efortul efectuat pe un cicloergometru. Toate curbele au fost obţinute din aceleaşi experienţe pe indivizi normali şi înregistrate în raport cu consumul de O_2 în litri/min. (Date după Christensen, *Arbeitsphysiol.*, 1931—32, 5 : 453 ; după Schmidt în Bard, ed., *Medical physiology*, St. Louis, C. V. Mosby Co., 1956).

siunea alveolară scade în mod constant. Acest impuls chemoceptor, departe de a cauza hiperpneea de efort, este în realitate redus de creşterea ventilatorie determinată de un agent mai puternic. Scăderea saturaţiei de O_2 din sîngele arterial şi temperatura crescută a corpului sînt cantitativ insuficiente pentru a explica creşterea ventilaţiei. Concentraţia ionilor de hidrogen din sînge nu creşte într-un efort moderat, dar o astfel de creştere poate constitui un factor în mărirea ventilaţiei pe măsură ce travaliul respirator ajunge la maximum.

Deoarece impulsurile respiratorii chimice cunoscute sînt cantitativ insuficiente pentru a determina hiperpneea de efort, au fost căutate o serie de impulsuri chimice sau nervoase specifice. Nu au fost puse în evidenţă substanţe stimulante specifice în muşchii în activitate ; se pot însă observa impulsuri nervoase specifice cu originea în scoarţa cerebrală, în muşchii (şi articulaţiile) în activitate, sau în ambii. Krogh şi Linhardt [14] şi-au dat seama încă în 1913 că producerea de CO_2 sau lipsa de O_2 nu ar putea explica adaptările respiratorii la efortul moderat. Ei au tras concluzia că hiper-

pneea de efort reprezintă o facilitare a centrilor respiratori efectuată de scoarța cerebrală, ca o parte din mișcarea voluntară. Începînd din 1913, neurofiziologii au descoperit o varietate de influențe corticale asupra respirației, care arată existența aparatului nervos corespunzător (capitolul al 37-lea). În timp ce hiperpneea inițiată cortical poate explica tendința de hiperventilație la începutul efortului, nu s-a stabilit dacă scoarța cerebrală poate regla *cantitativ* ventilația, astfel ca aceasta să fie paralelă cu travaliul respirator sau cu consumul de oxigen; aprecierile subiective ale propriei noastre ventilații pulmonare sînt destul de infidele.

O cercetare cu privire la un impuls senzorial de la membrul aflat în efort a început o dată cu observația lui Harrison și colab.[10] că mișcările mîinii sînt însoțite de o creștere a ventilației, chiar dacă circulația este complet întreruptă printr-o manșetă pneumatică, astfel încît produsele metabolice de la mușchii activi nu pot ajunge la centrul respirator. Acești cercetători au considerat că receptorii periferici sînt stimulați de mișcare și inițiază impulsuri care stimulează în mod reflex respirația. Pentru a exclude orice posibilitate de liberare a unei substanțe chimice în circulația generală, Harrison și colab. și-au repetat observațiile pe animale anesteziate cărora li s-au secționat mușchii, oasele și vasele sanguine ale picioarelor, rămînînd intact numai nervul sciatic. Mișcarea pasivă a acestui membru izolat a determinat totuși o creștere a respirației.

Comroe și Schmidt[4] au confirmat și extins aceste observații, atît la animale, cît și la om. La subiecți umani, mișcările pasive din genunchi ale membrului inferior cu o frecvență de 100/min., circulația fiind întreruptă, au determinat o creștere a ventilației cu 40%. Deși această modificare a fost relativ redusă, mișcările care au determinat-o au fost pasive și au implicat mase de mușchi mici și puține articulații. În afară de aceasta, creșterea ventilației trebuie să fi provocat o scădere a pCO_2 alveolar și o creștere a pH suficientă pentru a limita în mare măsură răspunsul respirator.

Se presupune că în cursul unui efort muscular stimularea mai intensă a unui număr mai mare de receptori, plus producția crescută de CO_2, ar determina creșterea ventilației într-o mai mare măsură. Comroe și Schmidt au pus accentul în mod special asupra receptorilor articulațiilor ca fiind principalul sediu al acestor reflexe. Otis[18], aplicînd calculele teoriei lui Gray cu privire la reglarea respiratorie a hiperpneei produse de mișcările pasive ale membrelor, a constatat că o creștere de 100—150% a ventilației alveolare de repaus poate fi explicată în acest fel, deși mișcarea „pasivă" a membrelor determină și creșterea metabolismului.

Faptul că un impuls respirator senzorial vine de la sistemul musculoscheletal în efort este sigur. Totuși, hiperpneea produsă de acest impuls nu face decît să dubleze ventilația. O astfel de creștere este importantă ca un factor suplimentar pe lîngă un CO_2 alveolar crescut în adaptările ventilatorii față de un efort ușor; a existat însă părerea că, chiar ținînd seama de numărul mic de mușchi implicați în aceste situații experimentale, creșterea ventilației nu este suficientă pentru a constitui un factor important în hiperpneea din cursul unui efort moderat sau greu. Cu toate acestea, în experiențele efectuate recent pe cîini anesteziați, cu utilizarea stimulării electrice a mușchilor membrelor, s-au obținut modificări ventilatorii de 8 ori mai mari față de nivelul de repaus. În afară de aceasta, ventilația a fost într-o relație liniară cu consumul de O_2, în mare măsură ca

în experiențele pe oameni [11, 12, 13]. Posibilitatea intervenției elementelor corticale și umorale în hiperpnee a fost exclusă, dar stimularea nociceptivă, ca și contracția musculară, ar putea avea un rol în cazul acestui mod de stimulare. Experiențele nu au lămurit încă această problemă.

BIBLIOGRAFIE

1. BOUTOURLINE-YOUNG H. J. și WHITTENBERGER J. L. — *J. Clin. Invest.*, 1951, *30* : 838.
2. COMROE J. H. — *Amer. J. Physiol.*, 1939, *127* : 176.
3. COMROE J. H. și SCHMIDT C. F. — *Amer. J. Physiol.*, 1938, *121* : 75.
4. COMROE J. H. și SCHMIDT C. F. — *Amer. J. Physiol.*, 1943, *138*.
5. CROSS K. W. și OPPÉ T. E. — *J. Physiol.*, 1952, *117* : 38.
6. DE CASTRO F. — *Trab. Lab. Invest. biol.*, Univ. Madr., 1926, *24* : 365.
7. GRAY J. S. — *Pulmonary ventilation and its physiological regulation*, Springfield, Ill., Charles C. Thomas, 1949.
8. GRODINS F. S. — *Physiol. Rev.*, 1950, *30* : 222.
9. HALDANE J. S. — *Respiration*, New Haven, Yale University Press, 1922.
10. HARRISON W. G. Jr., CALHOUN J. A. și HARRISON T. R. — *Amer. J. Physiol.*, 1932, *100* : 68.
11. KAO F. F. — *Amer. J. Physiol.*, 1956, *185* : 145.
12. KAO F. F. și RAY L. H. — *Amer. J. Physiol.*, 1954, *179* : 249.
13. KAO F. F., SCHLIG B. B. și BROOKS C. McC. — *J. appl. Physiol.*, 1955, *10* : 379.
14. KROGH A. și LINDHARD J. — *J. Physiol.*, 1913, *47* : 112.
15. LORENTE DE NÓ R. — *Stud. Rockfeller Inst. med. Res.*, 1947, 131—132.
16. NIELSON M. și SMITH H. — *Acta physiol. scand.*, 1951—52, *24* : 293.
17. NONIDEZ J. F. — *Amer. J. Anat.*, 1935, *57* : 259.
18. OTIS A. B. — *J. appl. Physiol.*, 1949, *1* : 734.
19. VON EULER C. și SÖDERBERG U. — *J. Physiol.*, 1952, *118* : 545.

Partea a IX-a

Funcţia rinichiului şi lichidele corpului

Capitolul al 39-lea

Rinichiul

Alan Koch

Proprietăţile soluţiilor
Terminologie
Anatomie funcţională
  Structură macroscopică
  Structură microscopică
Prezentarea sintetică a funcţiei renale

Dinamica lichidelor

Analiza fiziologică a debitului sanguin
Controlul valorilor debitului; autoreglarea
Studii asupra *clearance*-ului
  Formula *clearance*-ului
  Determinarea fluxului plasmatic renal
  Determinarea filtratului glomerular
  Valorile normale ale filtratului glomerular şi ale fluxului plasmatic renal

Transportul tubular

Principiile transportului
  Transportul pasiv
  Transportul activ
Substanţele transportate pasiv de rinichi
Substanţele transportate activ de rinichi
  Calcularea transportului maxim (Tm)
  Definirea sistemelor de tip A şi tip B
Transportul substanţelor specifice
  Ureea
  Glucoza
  Acidul paraaminohipuric
  Sodiul
    Transportul activ al Na^+
    Pompa sodiu-potasiu
  Clorul
  Bicarbonatul
  Hidrogenul
  Amoniacul
  Potasiul
  Apa

Integrarea funcţiilor tubulare
Diureza
Controlul endocrin al funcţiei renale

Reglarea lichidelor corpului este îndeplinită în primul rînd de rinichi. Aceste două organe, care cîntăresc împreună numai aproximativ 300 g, controlează direct volumul şi compoziţia lichidului extracelular şi exercită controlul indirect asupra lichidului intracelular. Această sarcină de reglare

este atît de perfect îndeplinită încît, după ingestia unei mari cantităţi de apă şi solvate, volumul şi compoziţia lichidelor corporale se menţin remarcabil constante. Pentru a efectua acest control, sînt necesare numeroase operaţii diferite. Multiplicitatea operaţiilor şi inconstanţa acestora, creează o mare diversitate a funcţiei renale. Această complexitate aparentă poate fi, totuşi, explicată prin electrochimia lichidelor, caracterele de permeabilitate ale ţesuturilor renale şi prin pompe metabolice de felul celor discutate încă în capitolul 1.

Proprietăţile soluţiilor. O *soluţie* este formată dintr-un mediu lichid, denumit *solvent*, în care sînt distribuite un număr de particule, *solvatul*. Concentraţia (C sau [S]) unei substanţe într-o soluţie este definită ca fiind cantitatea prezentă (Q) în moli, milimoli sau micromoli, împărţită la volumul (V) în litri sau ml în care acea cantitate de substanţă este dispersată. Concepţia de concentraţie este adesea generalizată ca fracţiune molară. *Fracţiunea molară* a unei substanţe într-o soluţie este definită ca numărul de molecule al acelei substanţe împărţit la numărul total al moleculelor prezente în soluţie.

După cum ne amintim din chimia fizicală, fracţiunea molară a unui solvent, şi prin urmare şi a solvatului total, poate fi măsurată prin determinarea proprietăţilor coliquative ale soluţiei. Aceste proprietăţi includ scăderea presiunii vaporilor, ridicarea punctului de fierbere, coborîrea punctului de congelare şi presiunea osmotică. Toate modificările reprezintă factori de măsurare a aceluiaşi fapt, tendinţa moleculelor de apă de a ieşi din soluţie. Chimia fizicală a soluţiilor este dezbătută, în mod clar, de către Moore [19].

Raportul între cantitatea prezentă, volumul în care această cantitate este distribuită şi concentraţia rezultantă, este dat de formula :

$$C = \frac{Q}{V}$$

Acest raport stabilit pentru un sistem static, poate fi aplicat de asemenea la un sistem de felul rinichilor, în care lichidele se găsesc în mişcare. Se va lua în considerare numai situaţia de „steady state", adică acea situaţie în care concentraţia lichidului ce curge nu se modifică în funcţie de timp. *Debitul masei* (mass flow) este cantitatea de solvat (Q), în milimoli sau miligrame, care trece printr-o secţiune transversală în fiecare minut şi este simbolizat prin $\dot{Q}$*. *Debitul volumului* (volume flow) este volumul de solvent care trece printr-o secţiune transversală în fiecare minut şi este simbolizat prin $\dot{V}$. Într-o perioadă dată, cantitatea care trece printr-o secţiune transversală este $\dot{Q}\Delta t$, iar volumul în care aceasta este distribuită este volumul care trece, $\dot{V}\Delta t$. Concentraţia substanţei este Q/V ; de aci $C = \dot{Q}\Delta t/\dot{V}\Delta t$, iar ecuaţia este :

$$C = \frac{\dot{Q}}{\dot{V}}$$

Terminologie. Din nefericire, terminologia renală s-a format în mod independent, fără corelaţie cu terminologia fizică. Concentraţiile au fost

* Se pronunţă „Q cu punct"; punctul care exprimă viteza este un simbol atribuit lui Isaac Newton.

considerate cantităţi fundamentale, iar masa sau fluxurile masei au fost deduse din acestea. În plus, nu se face în mod obişnuit nici o distincţie clară între masă şi debitul masei sau între volum şi debitul volumului. În notarea renală standard, concentraţia plasmei este notată cu P, iar o subscriere este întrebuinţată pentru a indica substanţa. Concentraţiile urinare sînt notate cu U, cu o subscriere pentru a indica substanţa. Valoarea debitului urinar este notată cu V.

În acest capitol, se utilizează un sistem diferit de notare. Masa unei substanţe va fi notată cu Q, debitul masei va fi notat cu $\dot{Q}$, iar $\dot{V}$ va indica debitul volumului. Parantezele drepte vor fi utilizate pentru a arăta concentraţia, iar subscrierea va indica locul unde este măsurată concentraţia. Tabelul 25 redă corespondenţa termenilor utilizaţi în cele două sisteme de notare.

Anatomie funcţională. *Structură macroscopică* (fig. 503). Marginea medială a rinichiului cuprinde un sinus adînc prin care intră sau ies din parenchimul renal ureterul şi toate vasele sanguine. Imediat în afara sinusului renal, ureterul se dilată formînd bazinetul extrarenal, care se continuă înăuntrul marginei sinusului ca bazinet intrarenal.

Bazinetul intrarenal se împarte în două calice mari, fiecare din ele împărţindu-se la rîndul său în 2 sau 3 calice mai mici. Fiecare calice mic se termină în jurul bazei uneia sau a două papile. Urina formată se elimină prin sistemul de canale colectoare din papilele renale, trece prin

Tabelul 25

Corelaţia termenilor care determină funcţia renală

Nomenclatura renală standard	*Sensul*	*Nomenclatura utilizată aici*	*Unităţi*
P_{Na}	Concentraţia Na^+ în plasmă	$[Na]_p$	µM./ml sau mM./l
U_G	Concentraţia glucozei în urină	$[G]_u$	µM./ml, mM./l sau µM./ml sau mg
V	Valoarea debitului urinar	$\dot{V}_u$	ml/min.
$U_{Cl}V$	Valoarea excreţiei Cl^-	$\dot{Q}Cl_u$	µM./min.
C_{PAH} sau FPR	Valoarea debitului de plasmă ce intră în rinichi, măsurată prin *clearance*-ul PAH	$\dot{V}_p$	ml/min.
C_{in} sau FG	Valoarea debitului filtratului glomerular ce intră în nefroni, măsurat prin *clearance*-ul inulinei	$\dot{V}_g$	ml/min.
L_k sau $C_{in} \times P_k$	Cuantumul de K^+ filtrat; adică, gradul în care K^+ este filtrat la nivelul glomerulului	$\dot{Q}K_g$	µM./min.
$\frac{C_{uree}}{C_{in}}$	Raportul *clearance*-ului ureei, adică fracţiunea de uree filtrată care se excretă	$\frac{\dot{Q}_{ureea_u}}{\dot{Q}_{ureea_g}}$	fără unităţi

sistemul de canale papilare într-un calice mic, şi de aici merge eventual spre vezica urinară.

Dacă se secţionează rinichiul longitudinal, se poate deosebi un tip de ţesut medular şi unul cortical. Papilele, de formă triunghiulară, dau naştere la piramidele medulare, care, la rîndul lor, dau naştere striaţiilor

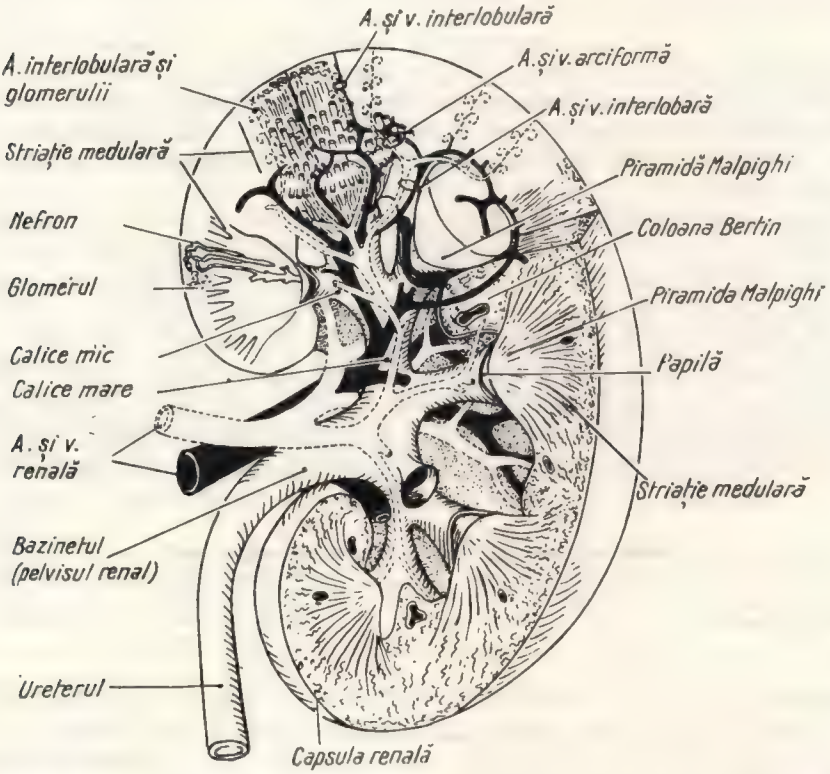


Fig. 503. — Structura macroscopică a rinichiului, secţiune sagitală. (După Smith, *Principles of renal physiology).*

medulare; părerea predominantă este că densitatea substanţei medulare descreşte pe măsură ce se apropie de cea corticală. Substanţa corticală conturează suprafaţa organului şi, între piramidele medulare, pătrunde în coloanele renale spre substanţa medulară.

Structură microscopică (fig. 504) [17]. Unitatea funcţională şi structurală a rinichiului este *nefronul.* Parenchimul renal este compus din numeroşi nefroni, fiecare posedînd o irigaţie sanguină proprie. Urina se formează în nefroni, iar funcţia renală, în totalitate, poate fi considerată ca o sumaţie a funcţiei exercitate de aproximativ 2 milioane de unităţi extrem de asemănătoare, însă distincte. Un nefron este compus din două părţi principale, un *glomerul* şi un *tub.* Glomerulul este format din capsula Bowman, din extremitatea sferică închisă a tubului şi dintr-un ghem de capilare. Aceste capilare se găsesc într-o invaginaţie a capsulei care este formată din epiteliu scuamos.

Porţiunea tubulară a nefronului începe la nivelul glomerulului şi suferă mai multe contorsiuni în această regiune, mergînd în general în exterior spre cortex. Apoi, tubul se îndreaptă şi coboară în linie dreaptă spre substanţa medulară. Porţiunea sinuoasă şi prima parte a porţiunii descendente constituie *tubul proximal.* În partea terminală a porţiunii descendente,

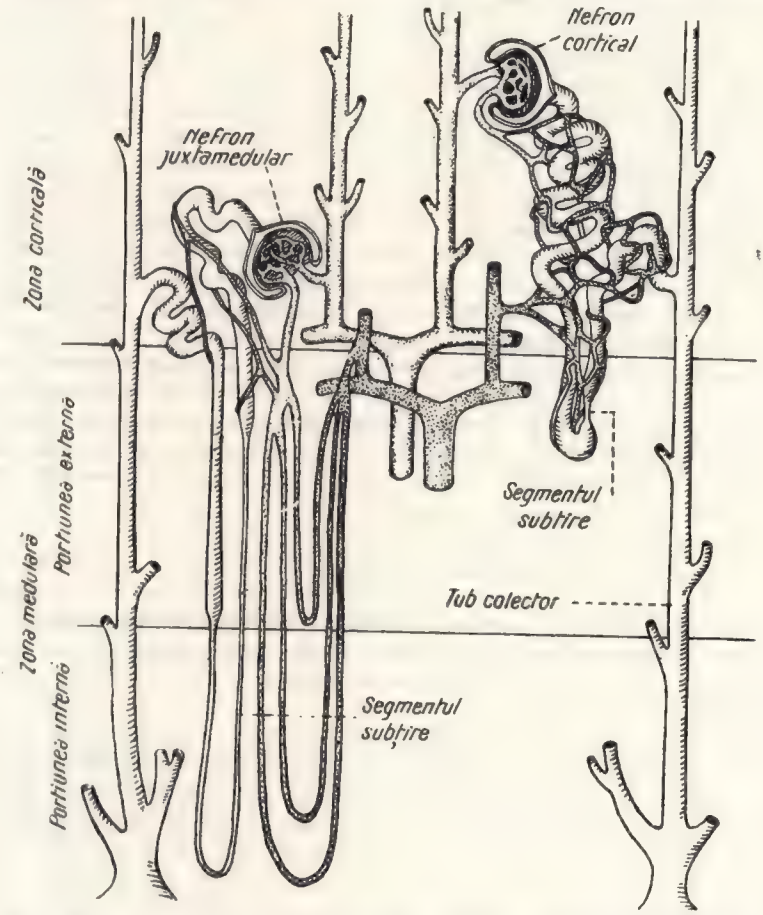


Fig. 504. — Diferenţele structurale între nefronii corticali şi juxtamedulari. (După Smith, *The kidney, its structure and function in health and disease).*

pereţii tubului devin extrem de subţiri. Porţiunea cu perete subţire este denumită *segmentul subţire* al ansei Henle.

După o cudură bruscă realizînd aspectul de „ac de păr", tubul urcă îndărăt spre glomerulul său, în corticală. De-a lungul acestui segment ascendent pereţii se îngroaşă din nou. Punctul de îngroşare indică începutul *tubului distal.* În regiunea glomerulului, tubul prezintă din nou cîteva sinuozităţi înainte de a se vărsa în sistemul *canalelor colectoare.* Aceste canale merg în linii drepte prin substanţa medulară; ele colectează conţinutul lichid de la mai mulţi nefroni, se unesc şi apoi pătrund în papilele

renale. Astfel, substanța corticală este compusă din glomeruli și din porțiunile sinuoase proximale și distale ale tubilor; substanța medulară este formată din segmentele descendente și ascendente ale tubilor și din sistemul de canale colectoare.

Din arterele intralobulare iau naștere scurte *arteriole aferente*, fiecare din aceste arteriole alimentînd cîte un glomerul. După intrarea în corpuscul, arteriola aferentă se ramifică în 6—10 capilare glomerulare, care sînt alipite de suprafața invaginată a capsulei Bowman. Apoi capilarele se unesc din nou pentru a forma *arteriola eferentă*, care părăsește glomerulul îndreptîndu-se spre porțiunea tubulară a nefronului. Ajungînd la porțiunea proximală a tubului, arteriola eferentă se ramifică într-un al doilea grup de capilare, *capilarele peritubulare*, care se încolăcesc în jurul tubului. Aceste capilare încrucișează tubul renal în toată lungimea lui, urmînd atît traiectul descendent al acestuia în substanța medulară, cît și pe cel ascendent. În acest punct, capilarele se reunesc pentru a forma venulele renale.

Rinichiul este prevăzut cu o bogată rețea de nervi care însoțesc traiectul arterelor mari și care inervează în mod evident sistemul vascular arteriolar. Nu există indicații că acești nervi ar deservi nefronul.

Nici tubii și nici vasele nutritive nu sînt absolut identice. Nefronii ai căror glomeruli sînt situați în cele 2/3 externe ale corticalei tind să aibă segmente descendente și ascendente foarte scurte și numai vestigii de anse Henle. Arteriolele eferente ale acestor nefroni sînt foarte scurte, iar ramificațiile peritubulare apar imediat și sînt numeroase. Nefronii ai căror glomeruli se găsesc în treimea internă a corticalei au o structură ceva mai deosebită. Acești nefroni au segmente descendente și ascendente, care pătrund adînc în interiorul piramidelor renale și posedă anse bine dezvoltate. Arteriolele eferente ale acestor nefroni tind să se alungească și, în loc să se ramifice intens în capilarele peritubulare, dau naștere la unul sau două vase lungi drepte, *vasa recta*. Aceste vase urmează traiectul nefronului înăuntru și înafara piramidelor medulare și nu par să se ramifice în capilare adevărate.

Prezentarea sintetică a funcției renale. Cantitatea de sînge care intră în rinichi în fiecare minut reprezintă 1/4—1/5 din debitul cardiac de repaus. Din sîngele care trece prin capilarele glomerulare, aproximativ 1/5 a apei din plasmă traversează membranele capilarelor și glomerulului pentru a intra în porțiunea proximală a tubului renal. Sîngele care rămîne în sistemul vascular intră în arteriolele eferente și irigă tubii prin capilarele peritubulare. Apa care părăsește sîngele din capilarele glomerulare este numită *filtrat glomerular*, iar procesul prin care se formează acest filtrat este denumit *filtrarea glomerulară*. Filtratul glomerular este un ultrafiltrat și, în mod normal, nu conține eritrocite ci numai puțină proteină plasmatică, sau deloc. Celelalte molecule care sînt suficient de mici pentru a putea fi în soluție adevărată, trec liber prin membranele glomerulare. Toți ionii importanți, glucoza, aminoacizii și ureea apar în filtratul glomerular, aproximativ în concentrația în care ei există în plasmă.

În tub, are loc transportul substanțelor dizolvate și al apei. Materialul este transportat prin epiteliul tubular din lumenul tubului spre lichidul interstițial ce înconjură nefronul și de acolo în sîngele din capilarele peritubulare. Acest proces se numește *reabsorbție* și are ca rezultat revenirea în torentul sanguin a materialului filtrat. De asemenea, se transportă materiale din sîngele peritubular în lichidul interstițial și prin epiteliul

tubular, în lumen. Acest proces este denumit *secreţie* şi duce la o excreţie care este mai rapidă decît cea care s-ar putea realiza numai prin filtrarea glomerulară. Termenii de reabsorbţie şi secreţie indică mai degrabă direcţia în care se face transportul decît o deosebire în mecanism. Întreaga glucoză care este filtrată poate să se întoarcă în circulaţie şi să rămînă în organism ca rezultat al reabsorbţiei complete. Invers, întreg acidul p-aminohipuric (PAH) care intră în rinichi poate să treacă în urină, chiar dacă în glomerul se filtrează numai o cincime din substanţă. Această excreţie completă este determinată de eficienţa sistemului secretor al PAH.

Tubul proximal reabsoarbe în mod fiziologic material solvat important şi secretă substanţe organice care trebuie excretate. Glucoza şi aminoacizii filtraţi sînt reabsorbiţi, aşa cum se întîmplă cu majoritatea cantităţii de Na^+ şi Cl^- filtrate şi cu o parte din cantitatea de HCO_3^- filtrat. Cînd particulele solvatului sînt deplasate prin procesele active de transport, gradientul osmotic produs determină reabsorbţia apei ca atare. Tubul distal şi canalul colector sînt angajate în primul rînd în reglarea precisă a echilibrului acidobazic şi al K^+. Deoarece o mare parte din solvatul şi apa ce se filtrează se reabsoarbe în tubul proximal, atît $\dot{V}$ cît şi $\dot{Q}$ sînt relativ reduse în tubul distal. Na^+ se reabsoarbe atît distal cît şi proximal, mecanismul distal fiind un schimb de ioni în care reabsorbţia Na^+ este echilibrată prin secreţia H^+ sau K^+. Modificarea finală a concentraţiei solvatului urinar, pentru a forma o urină hipertonică, intervine probabil în canalele colectoare.

Dinamica lichidelor

Sîngele care intră în rinichi are două roluri. Primul este de a procura oxigen şi metaboliţi care să dea posibilitate rinichiului să funcţioneze; acesta este rolul pe care îl îndeplineşte sîngele în oricare organ. Al doilea, în rinichi, sîngele trebuie să procure şi apa şi materialul solvat pe care le va prelucra rinichiul. Ca urmare a acestui din urmă rol, dinamica lichidelor în rinichi se deosebeşte de aceea din oricare alt organ.

Volumul de sînge care intră în rinichi depăşeşte cu mult cantitatea de care este nevoie pentru a face faţă necesităţilor acestuia în oxigen şi metaboliţi. Putem indica două corolare ale acestui debit ridicat. Primul, extracţia oxigenului şi metaboliţilor este în mod normal extrem de slabă. Al doilea, într-un accident cum ar fi hemoragia, reducerea consecutivă a debitului sanguin renal, provoacă o creştere, sau cel puţin o reducere mai mică a debitului sanguin din alte regiuni. În mod normal, în fiecare minut intră în cei doi rinichi, 1—1,5 l de sînge. După hemoragie sau după o leziune gravă, debitul poate fi redus chiar pînă la 250 ml/minut.

Analiza fiziologică a debitului sanguin. La baza studiului dinamicii lichidelor renale stă aplicarea principiului că debitul este egal cu cîtul dintre coloana de presiune şi rezistenţa vasculară (legea lui Ohm). O ilustrare foarte schematică a circulaţiei filtratului renal este redată în fig. 505 *A*. Fiecare clemă de şurub corespunde unei rezistenţe, iar gradul de constricţie este în raport cu mărimea rezistenţei produse de acel element. Rezistenţele reprezintă rezistenţa opusă curgerii sîngelui: R_1 de la artera renală la arteriolele aferente; R_2 în arteriolele aferente; R_3 în arteriolele eferente; R_4 în capilarele peritubulare; R_5 rezistenţa combinată a filtrării

glomerulare şi a fluxului filtratului prin lumenul tubular; iar R_6 este rezistenţa întregului pat venos. Debitul urinar nu este luat în considerare, deoarece valoarea lui este neglijabilă în comparaţie cu debitul plasmei.

Două elemente reies în mod clar din schemă. Dacă s-ar cunoaşte presiunile la fiecare punct din sistem şi toate rezistenţele, s-ar putea calcula de-

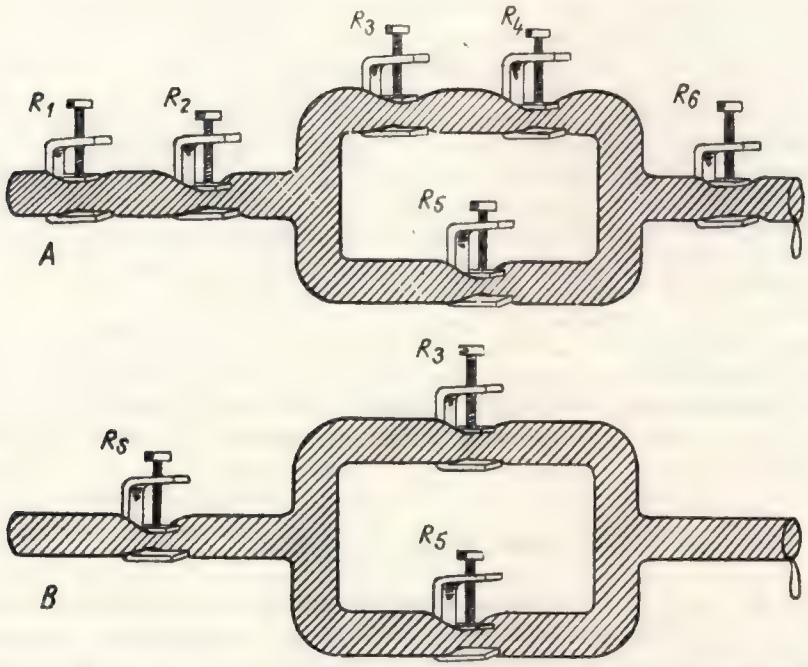


Fig. 505. — *A* — reprezentare prin analogie a fluxului lichidian în rinichi; *B* — reprezentare simplificată.

bitul total şi debitul din fiecare segment. Din nefericire, rezistenţele nu sînt cunoscute; într-adevăr, debitele, aşa cum sînt evaluate prin alte mijloace, se utilizează pentru a calcula rezistenţele. Caracteristica principală este că *debitul total al plasmei se scindează la nivelul glomerulului, o parte din lichid fiind filtrat pentru a intra în lumenul tubular, iar altă parte rămînînd în sistemul vascular.* Mărimea relativă a celor două debite este determinată de rezistenţele relative din cele două ramuri paralele. Deoarece cea mai mare parte a lichidului tubular se reabsoarbe probabil precoce, R_4 poate fi considerat ca o rezistenţă în serie şi toate rezistenţele în serie pot fi sumate într-una singură, R_s (fig. 505 *B*). Conform legilor sumaţiei rezistenţelor în serii şi paralel, proporţia filtrării glomerulare (FG) faţă de valoarea totală a debitului plasmei (FPR) poate fi exprimată ca o funcţie a rezistenţelor în cele două segmente. Această proporţie este raportată ca *fracţiune filtrată:*

$$\frac{\dot{V}_g}{\dot{V}_p} = \frac{R_3}{R_3 + R_5} = \frac{FG}{FPR}$$

Controlul valorilor debitului; autoreglarea. Atît filtrarea glomerulară cît şi fluxul plasmatic renal pot varia foarte mult atît în funcţie de factorii extrarenali, cît şi de cei intrarenali. Volumul fluxului plasmatic renal depinde direct de presiunea arterială. Atît timp cît şi rezistanţele sînt constante, raportul este liniar; aceasta este aproximativ situaţia în alte organe. Totuşi, în rinichi rezistanţele nu sînt constante, ci sînt ele însile func-

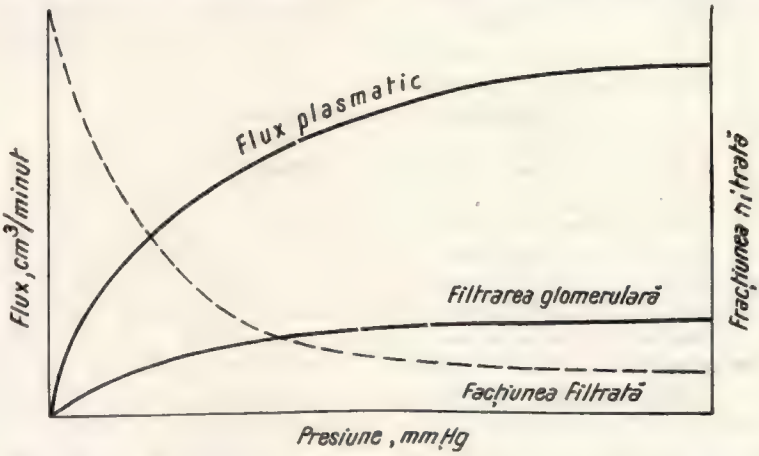


Fig. 506. — Dependenţa în raport cu presiunea a fluxului plasmatic renal ($\dot{V}_p$) *a valorii filtrării glomerulare* ($\dot{V}_g$) şi a fracţiunii filtrate ($\dot{V}_g/\dot{V}_p$).

ţiuni ale presiunii. O dată cu creşterea presiunii, rezistanţa vasculară totală se măreşte astfel încît, deşi debitul creşte, această creştere este *mai mică* decît ar fi fost în cazul că rezistanţa rămînea constantă. Acesta este unul din cele două aspecte ale fenomenului numit *autoreglare.* Celălalt aspect este că fracţiunea filtrată scade cînd fluxul plasmatic se măreşte (fig. 506).

Este de presupus că modificările de rezistanţă care intervin după excitarea nervilor renali, după reacţiile emotive sau după administrarea de substanţe simpaticomimetice, sînt pricinuite de o vasoconstricţie arteriolară asemănătoare celei constatate în alte teritorii splanhnice. O mare parte a acestei constricţii se petrece probabil în arteriolele aferente. Totuşi, modificările de autoreglare au loc şi în rinichiul izolat perfuzat şi prin urmare ele nu pot fi determinate de inervaţia extrinsecă.

Ar fi mai simplu dacă cele două aspecte ale autoreglării s-ar explica printr-un proces comun, dar s-au propus mai multe mecanisme. Prima ipoteză susţine existenţa reflexelor intrarenale. Presiunea este ipotetic „simţită" în interiorul rinichilor [37], însă nu există nici o dovadă anatomică şi nici o necesitate fiziologică pentru existenţa unor astfel de arcuri reflexe.

O a doua ipoteză presupune că modificările rezistanţei vasculare provin din modificările volumului extravascular [13, 29]. Pe măsură ce presiunea sanguină creşte, creşte şi filtrarea capilară (sau descreşte absorbţia în capilarele peritubulare a lichidului reabsorbit din nefroni); deoarece lichidul interstiţial este comprimat elastic, vasele sanguine sînt oarecum strîmtate, iar rezistanţa vasculară creşte. Dovada principală în sprijinul acestei ipoteze provine din două tipuri de experienţe. Pentru un anumit timp, după o ur-

care bruscă a presiunii perfuziei, intră mai multă plasmă în rinichi decît se elimină. Creşterea rezistanţei vasculare urmează acelaşi ritm ca şi creşterea în greutate a rinichiului. S-ar putea deduce că o parte din plasma ce intră în rinichi se deplasează în lichidul interstiţial şi provoacă creşterea rezistanţei vasculare.

Perfuzia soluţiilor de concentraţie variată a produs rezultatele prevăzute; soluţiile diluate au mărit rezistanţa vasculară (şi greutatea rinichilor) iar soluţiile concentrate au micşorat rezistanţa (şi greutatea rinichilor). Al doilea aspect al autoreglării, lipsa creşterii proporţionale a volumului filtrării faţă de fluxul plasmatic şi scăderea consecutivă a fracţiunii filtrate, reflectă o modificare a rezistanţelor respective în cele două căi de care dispune plasma în glomerul. Cea mai mare parte a creşterii rezistanţei totale renale pare să ţină de calea tubulară, fracţiunea filtrată descrescînd ca o consecinţă a acestui fapt.

Studii asupra clearance-ului. Această metodă, utilizată prima oară în condiţii fiziologice de către Smith, a permis exprimarea cantitativă a studiului mecanismelor renale normale şi patologice. O valoare *clearance* exprimă gradul în care o substanţă este preluată din sînge prin excreţie şi eliminată în urină. Această valoare nu se exprimă în procente, ci mai degrabă prin numărul de ml care ar fi „depuraţi" dacă toată substanţa ar fi eliminată. Prin urmare, aceasta este mai degrabă cantitatea virtuală de sînge depurat decît cea reală. O bună metodă de considerare a *clearance*-ului este definirea acestei valori ca fiind numărul de ml de sînge care ar trebui să fie primit de nefron pentru a furniza cantitatea de substanţă realmente existentă în urină, într-o unitate de timp.

$$Clearance = \frac{\dot{Q}_u}{C_p} \text{ sau } \frac{UV}{P} \text{ sau } \frac{\text{cantitatea de substanţă în urină pe minut}}{\text{concentraţia substanţei în plasmă}}$$

Unităţile în care se exprimă *clearance*-ul sînt cele ale debitului volumului, adică ml/minut.

Clearance-ul a două substanţe speciale prezintă o importanţă deosebită. *Clearance*-ul PAH este o măsură a fluxului plasmatic renal; *clearance*-ul inulinei este o măsură a valorii filtrării. Cunoaşterea acestor debite ale volumului permite calcularea unora din relaţiile importante ale hidrodinamicii renale; ea ne îngăduie, de asemenea, să cunoaştem debitele de masă ale materialului care intră în rinichi sau care sînt filtrate sau aduse la nivelul suprafeţei peritubulare a celulelor tubulare. Debitul masei unei substanţe este produsul dintre debitul volumului de filtrat şi concentraţia substanţei respective.

Formula clearance-ului. Putem evalua *clearance*-ul glucozei sau al sodiului întocmai ca şi *clearance*-ul inulinei sau al PAH. Totuşi, numai în ultimele două cazuri termenul poate avea şi o semnificaţie fizică. *Clearance*-ul glucozei este oarecum legat de excreţia glucozei, însă numai această singură indicaţie nu ne informează de modul în care rinichii se comportă faţă de glucoză. Un calcul derivat, *raportul clearance*, ne oferă informaţii importante asupra modului în care rinichiul se comportă faţă de o substanţă. *Raportul clearance* este raportul dintre *clearance*-ul unei substanţe şi *clearance*-ul inulinei. *Clearance*-ul inulinei arată cantitatea filtratului glomerular. Dacă înmulţim această din urmă cantitate cu concentraţia din plasmă a substanţei cercetate (cantitatea de substanţă ce intră

în tub) aflăm *cuantumul filtrat*. Dacă substanța, pe lîngă faptul că este filtrată, este și secretată de către tub, *clearance*-ul ei va fi mai ridicat decît acela al inulinei. Dacă substanța este reabsorbită, *clearance*-ul ei va fi fără îndoială mai scăzut.

Aceste relații pot fi exprimate după cum urmează: *clearance*-ul unei substanțe este $\dot{Q}_u/C_p$, iar *clearance*-ul inulinei este cifric egal cu valoarea filtrării. Deci, raportul *clearance*-ului este $\dot{Q}_u/C_p\dot{V}_g$. Însă $C_p\dot{V}_g$ reprezintă cuantumul filtrat al materialului ($\dot{Q}_g$); prin urmare:

$$\text{Raportul } \textit{clearance}\text{-ului} = \frac{\dot{Q}_u}{\dot{Q}_g} = \frac{UV}{P \times FG} =$$

$$= \frac{\text{concentrația urinară} \times \text{volumul urinei}}{\text{concentrația din plasmă} \times \text{filtrarea glomerulară}}$$

Cînd raportul *clearance*-ului este mai mic decît 1, se produce *reabsorbția netă*, însă nu se poate stabili dacă are loc și secreția. Dacă filtrarea și reabsorbția sînt singurele procese active, raportul *clearance*-ului reprezintă o măsurare cantitativă a procesului de reabsorbție. Dacă are loc și secreția (posibilitate teoretică), acest raport dă o valoare minimă pentru procesul de reabsorbție. Cînd raportul *clearance*-ului este mai mare decît 1, se produce *secreția netă*. Cînd filtrarea și secreția sînt singurele procese active, raportul *clearance*-ului reprezintă măsurarea cantitativă a procesului secretor. Raportul *clearance*-ului este 1 pentru inulină sau pentru oricare substanță care este supusă acelorași procese ca și inulina.

Deși metoda *clearance*-ului a constituit tehnica întrebuințată cel mai mult, în studiul funcției renale se pot folosi și alte metode. Acestea conțin experiențe în care se cateterizează un glomerul sau un tub cu ajutorul unui tub capilar îngust, colectîndu-se lichid dintr-un singur nefron. Acest procedeu este dificil, ca și analiza cantității infime de lichid obținută, însă numai prin acest „tour de force", Reichards și colaboratorii lui au stabilit compoziția lichidelor glomerulare și natura funcției glomerulare. Acești cercetători au arătat că lichidul glomerular este identic cu plasma în cadrul tuturor căilor de măsurare, că el provine din plasmă prin simplă filtrare. Mai tîrziu, Walker și colab. [42] au arătat că concentrația filtratului rămîne constantă în tubul proximal, dar glucoza și apa sînt reabsorbite.

Lucrările recente ale lui Wirz [46], Ullrich [38, 39, 40, 41] și Gottschalk [11], care implică nu numai colectarea lichidului tubular, dar și analiza unor fragmente renale în totalitatea lor, pot fi privite ca o extindere a cercetărilor primordiale ale lui Reichards.

Metodele de clearance și celelalte metode discutate în acest loc, sînt toate măsurători de „steady state". Recent s-au elaborat tehnici pentru studiul tranzitului substanțelor. Chinard injectează „instantaneu" substanțe în artera renală și analizează modul lor de apariție atît în sîngele venos renal, cît și în urină. El a arătat că glucoza este transportată prin celulele renale fără să participe la metabolismul celular. În plus, el a semnalat numeroase date interesante privitoare la modul de comportare al rinichiului față de electroliți. Mult mai recent, s-a folosit o altă metodă de către Malvin și Wilde și de către Pitts și colaboratorii lui. Prin așa-numitele experiențe de „diureză întreruptă" (stop-flow), ureterul este blocat pentru 4—8 minute. Apoi acesta este deschis, iar lichidul acumulat în tubi este colectat în porțiuni. Primele prelevări se consideră ca provenind din seg-

mentele cele mai distale ale nefronului; celelalte prelevări se consideră ca fiind „prelucrate" de către porțiunile proximale. În acest mod, au putut fi obținute informații importante asupra localizării funcțiilor tubulare. În restul acestui capitol, vom prezenta datele obținute prin toate aceste metode.

Determinarea fluxului plasmatic renal. Debitul sîngelui ar putea fi măsurat prin întreruperea arterei sau a venei renale și introducerea unui debitmetru. Deși acest procedeu a fost utilizat experimental, este evident că el nu se poate aplica la om, și chiar în cercetările pe animale el este prea dificil pentru determinările de rutină. De aceea se întrebuințează metode indirecte. Rinichiul este considerat ca un tub în Y de tipul celui desenat în fig. 507 *b*. Dacă țesutul renal nici nu sintetizează și nici nu descompune o substanță, cantitatea de substanță care intră în rinichi prin artera renală trebuie să fie egală cu cantitatea care părăsește rinichii prin cele două căi disponibile, vena renală și urina. Dacă concentrațiile arterială și venoasă ale unei asemenea substanțe și cuantumul în care ea este excretată de rinichi sînt cunoscute, se poate calcula cuantumul în care plasma trebuie să intre în rinichi. Acest procedeu se bazează pe un principiu deja cunoscut, principiul lui Fick (capitolul al 32-lea).

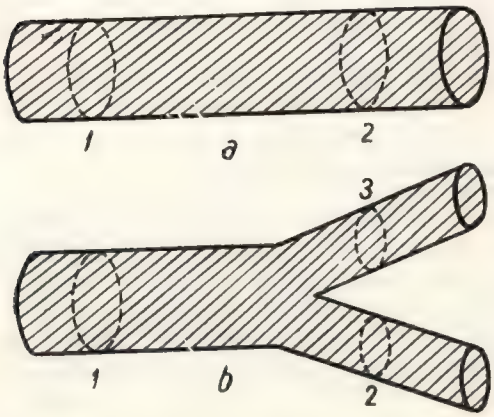


Fig. 507. — *a* — tubul drept ($\dot{Q}_1$) trebuie să fie egal cu $\dot{Q}_2$; *b* — tubul $\dot{Q}_1$ trebuie să fie egal cu $\dot{Q}_2 + \dot{Q}_3$.

În acest mod, dacă concentrația unei substanțe în plasma arterială renală este de 3 mg/l, iar concentrația acestei substanțe în plasma venoasă renală este de 2 mg/l, în fiecare minut trebuie să treacă prin rinichi 1 l de plasmă pentru a furniza substanța ce este necesară pentru un cuantum de excreție de 1 mg/minut. Pentru substanța S, debitul plasmei ($\dot{V}_p$) este dat de formula:

$$\dot{V}_p = \frac{\dot{Q}_{su}}{[S]_a - [S]_v} \text{ sau } FPR = \frac{UV}{P_a - P_v} \text{ sau } \frac{\text{cantitatea din urină pe unitate de timp}}{\text{pierderea pe litru de plasmă}}$$

Este necesar să se recolteze urina într-o perioadă de timp dată și, într-un moment oarecare al acestui interval de a se obține o probă de plasmă arterială (plasma din sistemul venos va avea de obicei aproximativ aceeași concentrație), și o probă de plasmă din sîngele venos renal. Această din urmă probă poate fi obținută prin cateterizarea venei renale.

Metoda descrisă este simplă și aplicabilă la orice substanță care nici nu este distrusă și nici sintetizată în rinichi. Cateterizarea venelor renale este în mod neîndoielnic procedeul cel mai dificil, însă ea poate fi evitată prin utilizarea unei substanțe care, o dată intrată în rinichi, este în întregime excretată prin urină. Cele două substanțe mai frecvent utilizate sînt iodopiracetul (diodrast) și acidul paraaminohipuric (PAH). Concentrația

fiecăreia din aceste două substanţe în plasma venoasă renală este zero, deci nu este nevoie de o probă de plasmă venoasă renală. Cuantumul în care substanţa intră în rinichi este egal cu cuantumul în care ea este excretată, iar debitul poate fi calculat din *clearance*-ul PAH :

$$\dot{V}_p = \frac{\dot{Q}_{PAHu}}{[PAH]_p} \text{ sau } FPR = \frac{U_{PAH}\, V}{P_{PAH}}$$

Orice substanţă extrasă complet din plasma renală intră în nefron pe două căi :

1. prin filtrare la nivelul glomerulului ;
2. pe calea transportului prin celulele tubulare a părţii de substanţă remanentă în plasma care trece de-a lungul capilarelor peritubulare.

Mecanismul de transport transcelular trebuie să fie extrem de activ dacă este nevoie să se înlăture şi ultima urmă de substanţă din plasmă. O grupă de acizi organici ciclici, cuprinzînd pe cei doi menţionaţi mai sus, se pare că sînt trataţi în rinichi aproximativ în acest mod.

Chiar şi în cazul concentraţiilor mici ale PAH în plasmă (sau în cazul concentraţiilor mici ale altor compuşi ai acestui grup) se găseşte încă în plasma venoasă renală o cantitate de aproximativ 10% din substanţă. De aici se deduce că fluxul plasmatic calculat din *clearance*-ul PAH este cu aproximativ 10% mai mic decît fluxul real. Dovezi indirecte sugerează că excreţia incompletă a PAH rezultă din trecerea sîngelui prin ţesutul conjunctiv sau din perfuzia nefronilor lezaţi [35]. Fluxul plasmatic calculat pe baza PAH este uneori numit „fluxul plasmatic renal efectiv", iar cel calculat din extracţie, folosind ecuaţia completă, se numeşte „fluxul plasmatic renal total".

Determinarea filtratului glomerular. Lichidul glomerular nu poate fi prelevat decît în experienţele pe animale, şi chiar în acest caz procedeul este extrem de dificil. Să considerăm o substanţă care nu este nici secretată nici reabsorbită de către celulele tubilor renali (fig. 507 *a*). În „steady-state", tot atîta substanţă iese din nefron pe fiecare minut cîtă intră în el ; $\dot{Q}_g = \dot{Q}_u$. Deoarece concentraţia acestei substanţe în lichidul glomerular este aproximativ aceeaşi cu concentraţia din plasmă, cunoaşterea gradului ei de excreţie şi a concentraţiei din plasmă este suficientă pentru a permite calculul gradului de filtrare glomerulară. Dacă pe fiecare minut se excretă 210 mg din substanţa de măsurat, acelaşi cuantum a intrat în nefroni. Dacă concentraţia în plasmă este de 2 mg/ml, în fiecare minut trebuie să intre în glomeruli 105 ml de lichid pentru a corespunde debitului de masă al substanţei de măsurat. Noi am definit pînă acum *clearance*-ul în termeni corespunzători. Volumul filtratului glomerular poate fi calculat din *clearance*-ul inulinei

$$\dot{V}_g = \frac{\dot{Q}_{In\,u}}{[In]_p} = FG = C_{In} = \frac{U_{In}\, V}{P_{In}}$$

Pentru evaluarea filtratului glomerular sînt utilizabile diferite substanţe. După cum s-a stabilit, substanţa nu trebuie să fie nici sintetizată şi nici descompusă în nefroni ; în plus, concentraţia ei în filtratul glomerular trebuie să fie proporţională cu concentraţia plasmei. Alte criterii ce trebuie luate în consideraţie sînt prezentate de Smith [33]. Substanţa care îndeplineşte cel mai bine aceste criterii, este *inulina*, o fructoză polizaharidică care provine din trufele albe. În toate cazurile în care s-a cercetat

clearance-ul inulinei, acest procedeu apare ca o măsurare precisă a filtrării. Între alte substanţe care pot fi utilizate sînt şi ferrocianura şi zaharoza la om şi cîine şi creatinina la cîine.

Valorile normale ale filtratului glomerular şi ale fluxului plasmatic renal. Masa renală şi, consecutiv, valorile filtratului glomerular şi ale fluxului plasmatic renal sînt destul de precis corelate cu suprafaţa totală a corpului. De aceea, valorile pentru fluxul plasmatic renal şi pentru filtratul glomerular se exprimă în general la om în limitele suprafeţei totale şi se corectează apoi în raport cu valoarea ipotetică a unui adult la care suprafaţa totală ar fi de 1,73 mp. La animale, această corectare este frecvent neglijată. La bărbaţi, fluxul plasmatic renal este în medie de 655 ml/min., iar filtrarea glomerulară de 127 ml/min. La femei, fluxul plasmatic este în medie de 600 ml/min., iar cuantumul de filtrare de 118 ml/min. Ambele valori descresc pe măsura înaintării în vîrstă, scăzînd într-un mod aproximativ liniar de la valorile stabilite la vîrsta de cca. 30 de ani pînă la aproximativ jumătatea acestora către vîrsta de 75 ani. Valorile măsurate variază mult în absenţa bolilor decelabile clinic.

Transportul tubular

Activitatea principală a rinichiului este de a transporta solvate şi apă prin celulele tubilor. Acest transport este denumit *reabsorbţie* cînd direcţia lui este de la lumenul tubular spre lichidul interstiţial; el este denumit *secreţie* cînd direcţia lui este dinspre lichidul interstiţial către lumenul tubular. Cei doi termeni indică direcţia transportului şi nu se referă la baza celulară a transportului. Se spune că transportul transtubular este *pasiv* cînd acesta poate fi explicat pe baza unei *ecuaţii pasive a debitului* (vezi mai jos) şi *activ* cînd această ecuaţie nu explică transportul observat.

Principiile transportului. *Transportul pasiv.* Principiile care reglementează transportul solvatului prin membrane, discutat pe larg în capitolul 1, vor fi recapitulate aici pe scurt. Transportul pasiv al unui component al unei soluţii printr-o membrană poate să rezulte din unul sau două tipuri distincte de mişcare. Mişcarea întregii soluţii, prin membrană antrenează cu ea toţi compuşii specifici; aceasta se numeşte *debit masiv*. Mişcarea componentului prin soluţia situată în membrană şi în acest chip prin membrana însăşi se numeşte *difuziune*. Difuziunea se va produce indiferent dacă lichidul în membrană este în mişcare sau staţionar. În general, ambele feluri de mişcare pot să existe iar mişcarea totală a unui component prin membrană este suma debitului său masiv şi a difuziunii sale. Doi factori prezintă importanţă în termenul difuziunii din ecuaţia de transport, anume gradientul concentraţiei şi gradientul voltajului. Pentru a hotărî dacă o substanţă specifică este transportată pasiv este necesar să comparăm transportul cantitativ al acesteia, cu cel prevăzut de ecuaţia derivată mai jos.

Debitul masiv (bulk flow) al unui component dintr-o soluţie este produsul vitezei soluţiei în raport cu membrana şi concentraţia componentului în soluţie. *Fluxul* în moli/cm^2/sec., datorit debitului masiv este dat de expresia:

$$M_{\text{debit masiv}} = C\dot{V}$$

Această expresie este identică cu $\dot{Q} = C\dot{V}$, dată mai sus. Termenul difuziunii include în general atît gradientul concentrației, cît și al voltajului; acești gradienți vor produce mișcarea componentului în soluție în totalitatea lui. Pe planul unei dimensiuni, gradientul (gradul) unei funcțiuni poate fi definit ca gradul de modificare a funcției în raport cu distanța. Mișcarea prin soluție se face în direcția stării negative a gradientului (vezi capitolul 1).

Să considerăm două soluții diferite de glucoză separate printr-o membrană. Grad C este egal cu $(C_1—C_2)/\delta$, în care δ reprezintă grosimea membranei. Dacă membrana este permeabilă pentru glucoză, glucoza se va deplasa din partea cu concentrație mai mare spre partea cu concentrație mai mică, adică, ea va coborî de-a lungul gradientului său. Fluxul este dat de expresia:

$$\mathbf{M} = D\,\frac{C_2 - C_1}{\delta} = \frac{D}{\delta}(C_2 - C_1) = P\,(C_2 - C_1)$$

în care D este coeficientul de difuziune, iar P permeabilitatea. Permeabilitatea include atît difuzibilitatea în interiorul membranei, cît și grosimea membranei. În același mod, dacă două soluții identice de NaCl sînt separate printr-o membrană care este permeabilă numai pentru Na^+, și dacă un gradient de voltaj (gradul ε) este imprimat prin membrană de către o sursă externă, Na^+ va coborî de-a lungul gradientului de voltaj. Fluxul Na^+ se va produce din partea potențialului electric mai ridicat spre partea cu potențial electric mai mic. Mărimea fluxului va fi proporțională cu sarcina particulei, cu gradul ε, și cu numărul de particule prezente care se pot deplasa. Expresia pentru fluxul net în aceste condiții este:

$$\mathbf{M} = -D\,\frac{ZF}{RT}\,C\ \mathrm{grad}\ \varepsilon$$

în care Z reprezintă sarcina particulei, F — unitatea Faraday, R — constanta universală a gazului, iar T — temperatura absolută. Termenul difuziunii este suma concentrației și a termenilor electrici:

$$\mathbf{M}_{\text{difuziune}} = -D(\mathrm{grad}\ C + \frac{ZF}{RT}\,C\ \mathrm{grad}\ \varepsilon)$$

Transportul total pasiv al unei substanțe în raport cu membrana este suma debitului masiv, și a termenilor difuziunii.

$$\mathbf{M} = -D(\mathrm{grad}\ C + \frac{ZF}{RT}\,C\ \mathrm{grad}\ \varepsilon) + C\dot{V}$$

Cînd debitul volumului este zero, această ecuație dă naștere ecuației Ussing pentru transportul pasiv. Pentru un cation, aceasta este următoarea:

$$\frac{\mathbf{M}_{12}}{\mathbf{M}_{21}} = \frac{C_1}{C_2}\exp\frac{ZF}{RT}(\varepsilon_1 - \varepsilon_2)$$

în care $\mathbf{M}_{12}$ este fluxul în sens unic de la compartimentul 1 spre compartimentul 2, iar $\mathbf{M}_{21}$ reprezintă fluxul contrariu. La echilibru, cînd debitul volumului și fluxul net sînt ambele zero, ecuația fluxului poate fi integrată pentru a da ecuația Nernst, care pentru un cation este următoarea:

$$\varepsilon_1 - \varepsilon_2 = \frac{RT}{ZF}\log\frac{C_1}{C_2}$$

Transportul activ. Se spune că transportul este activ atunci cînd, pe lîngă termenii pasivi, este necesar și un alt termen pentru a-l descrie. Transportul activ decelabil necesită astfel asocierea unei pompe care să deplaseze materialul prin membrană, precum și o impermeabilitate

adecvată care să împiedice difuziunea rapidă a materialului înapoi spre locul de unde a provenit. În rinichi, transportul solvaților celor mai importanți din punct de vedere fiziologic este activ. Exemplele cele mai caracteristice sînt reabsorbția Na^+ și glucozei și secreția K^+ și a PAH.

În anumite țesuturi (de ex. nervul, mușchiul scheletal și globulele roșii), gradientul concentrației, gradientul voltajului și fluxul net pot fi măsurate; rezultatele experimentale pot fi comparate apoi cu o ecuație a fluxului pasiv. Totuși, nu se cunosc cu precizie nici concentrațiile intracelulare nici cele intraluminale din rinichi, iar măsurarea potențialelor este încă în stadiul ei de început. Stabilirea faptului că o substanță dată este transportată activ sau pasiv trebuie să se întemeieze adesea pe dovezi indirecte. Îndeplinirea a 4 criterii auxiliare asigură un puternic argument prezumtiv în favoarea transportului activ. Aceste criterii reprezintă demonstrarea următoarelor puncte: 1. O valoare maximă a transportului tubular; 2. Competiția între speciile similare de molecule; 3. Inhibiția prin inhibitori metabolici; 4. În anumite cazuri, absența variației în modul presupus în raport cu factorii variabili ca debitul urinei sau pH.

Primele două criterii implică o asociere specifică între substanța transportată și sistemul de transport la nivelul unui număr limitat de sedii. Cînd toate aceste sedii sînt ocupate, s-a realizat un coeficient maxim de transport iar creșterea ulterioară a concentrației plasmatice a substanței nu va mări valoarea transportului. Dacă cîteva sedii sînt ocupate cu specii monomoleculare, un număr corespunzător mai mic de sedii este disponibil pentru transportul unui compus similar manevrat de același sistem. Al treilea criteriu subînțelege că transportul are nevoie de energie provenită din metabolismul celular. Al patrulea criteriu este un fragment din definiția transportului activ dată mai sus. De exemplu, transportul glucozei nu este modificat de variațiile largi ale valorii debitului urinar sau ale pH-ului urinei. Reabsorbția ureei, pe de altă parte, este strîns legată de reabsorbția apei, constatare care sugerează că debitul masiv *(bulk flow)* poate juca un rol important.

Substanțele transportate pasiv de rinichi. Transportul tubular al amoniacului, al unei grupe de acizi și baze organice, al majorității sau totalității apei filtrate, și cel puțin al unei părți din ureea filtrată, este în acord cu ecuațiile pasive ale debitului. În cazul acizilor sau bazelor slabe, concentrațiile respective ale formelor ionizate și neionizate depind de pH lichidului tubular și de constanta de disociere a substanței. Fiecare din cele două forme trebuie să fie tratată separat, iar valoarea măsurată a excreției va fi suma valorilor individuale de excreție a acestora. Clorul și bicarbonatul sînt transportate de asemenea în mod pasiv; transportul lor în tubi este determinat de către transportul activ al sodiului.

Substanțele transportate activ de rinichi. Substanțele care sînt transportate în mod activ sînt de asemenea influențate de efectele pasive, dar în sistemele renale predomină intens mecanismele active. Sistemele active de transport de la nivelul rinichiului pot fi împărțite în mod brut în două categorii, numite pentru ușurință tipurile A și B. Faptul că substanța realizează un transport maxim (Tm) prezintă importanță pentru clasificarea în cele două tipuri A și B.

Calcularea transportului maxim (Tm). Tm reprezintă valoarea maximă a transportului tubular; se aplică la reabsorbție și la secreție. Prin definiție, un maximum poate fi determinat numai dacă

celulele tubilor pot fi puse în prezența unei cantități mai mari decît acelea pe care le pot transporta. Tm se calculează comparînd cantitatea excretată și cantitatea filtrată în timpul transportului maxim, de exemplu $\dot{Q}_g - \dot{Q}_u$. Tm este o cantitate pozitivă atunci cînd reabsorbția este netă și este o cantitate negativă cînd secreția este netă. Întreaga cantitate de substanță reabsorbită, de pildă glucoza, intrînd în tub, ori trebuie să fie transportată, ori trebuie să apară în urină. Dacă valoarea filtratului glomerular este determinată prin *clearance*-ul inulinei, și dacă această valoare se înmulțește cu concentrația plasmatică a glucozei, aflăm *cantitatea* de substanță ce intră în tub pe unitatea de timp (sarcina filtrată). Scăzînd din aceasta cantitatea netransportată — cantitatea ce apare în urină în aceeași unitate de timp — rezultă cantitatea ce trece prin pereții tubulari.

Pentru *clearance*-ul convențional, Tm (transportul maxim) al glucozei este

$$Tm_G = C_{in}P_G - U_G V$$

sau mai simplu

$$Tm_G = \dot{Q}g_G - \dot{Q}u_G = \dot{V}_g[G]_p - \dot{Q}u_G$$

$$Tm_G = 350 \text{ mg/minut.}$$

Definirea sistemelor de tip A și tip B. Transportul tubular într-un sistem tip A arată un Tm definit și un platou pronunțat; transportul este relativ complet pînă ce sistemul prezintă mai multă substanță decît poate transporta (Tm este depășit). Sistemele de tip B nu reușesc să transporte substanța în mod complet, chiar cînd cantitățile aduse la celule sînt relativ mici și nu prezintă un Tm net în limite fiziologic accesibile. Transportul glucozei este un exemplu clasic al reabsorbției de tip A, iar transportul PAH al secreției de tip A. Transportul Na^+ este un exemplu clasic al reabsorbției de tip B, iar transportul K^+ al secreției de tip B. În general, substanțele organice sînt manevrate în sistemele de tip A, iar substanțele ionice în sistemele de tip B. Transportul ionilor bivalenți este cu predominanță de tip A; transportul aminoacizilor este de tip intermediar.

Nu se cunosc motivele deosebirilor dintre sistemele de transport. O modalitate de a reprezenta acest proces provine din kinetica enzimelor și cuprinde următoarele ipoteze: 1) transportul activ necesită o reacție preliminară între substanța transportată și un element celular oarecare formînd astfel o combinație premergătoare; 2) existența unui număr limitat de sedii de transport și, ca urmare, o valoare maximă de transport; 3) combinația urmează legea acțiunii maselor la grade reduse ale saturației elementelor celulare; 4) valoarea transportului este proporțională cu cantitatea de substanță premergătoare formată.

Prima și a doua ipoteză implică existența unei constante de disociație (K) pentru combinarea elementului celular și a substanței transportate. Logaritmul negativ al lui K ar fi în acest caz pK. Cînd K este scăzut (pK este mare) combinația se formează cu ușurință, și puțină substanță nu va fi cuprinsă în transport pînă se realizează Tm. Astfel, cînd pK/Tm este ridicat, transportul va crește rapid ca o funcție a cantității de substanță adusă la celule pînă ce încărcătura filtrată ($\dot{Q}_g = \dot{V}_g \times C_p$) este aproximativ egală cu Tm, iar concentrația plasmei se va echilibra în această regiune. Într-un sistem în care raportul pK/Tm este scăzut (tipul B), transportul va crește mai puțin rapid ca o funcție a încărcării, iar o parte din substanță în mod regulat nu

va fi cuprinsă în transport. Din pricina acestui din urmă factor, echilibrarea unei substanţe reabsorbite va avea loc cu mult sub valoarea maximă a transportului într-un sistem de tip B. În adevăr, valoarea maximă a transportului poate fi atît de mare încît să fie inaccesibilă din punct de vedere fiziologic.

Corelaţia între cantitatea de substanţă adusă la tubi pe unitatea de timp şi cantitatea transportată atît în sistemul tip A, cît şi în sistemul B, este reprezentată în fig. 508. Totuşi, asemenea grafice nu indică modul

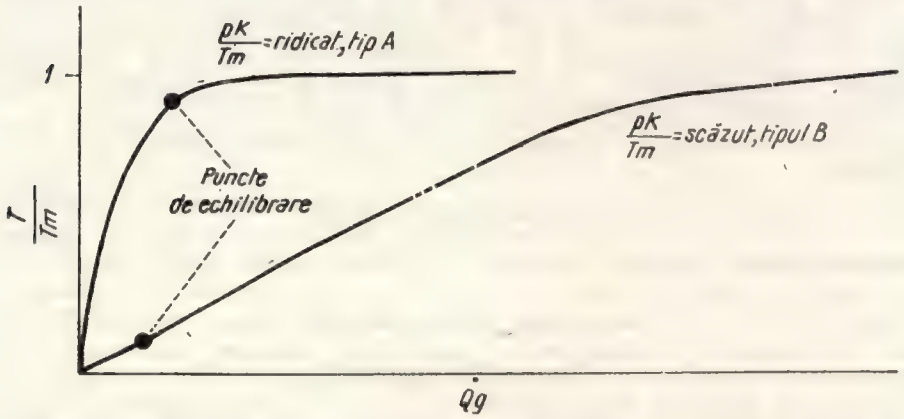


Fig. 508. — Deosebirea dintre transportul tubular de tip A şi de tip B.

în care excreţia urinară variază ca funcţie a concentraţiei plasmei pentru diferite sisteme. Se utilizează în general două metode pentru a descrie această corelaţie. Prima este de a suprapune planurile încărcăturii aduse la celule, cantitatea de substanţă excretată, şi diferenţa dintre primele două, care reprezintă cantitatea transportată. Toţi aceşti factori sînt prezentaţi ca funcţii ale încărcării. A doua metodă este de a imagina fracţiunea încărcării filtrate excretate ($\dot{Q}_u/\dot{Q}_g$ = raportul *clearance*-ului) ca o funcţie a cuantumului filtrat. Ambele schiţe sînt prezentate în fig. 509 şi 510.

Într-un sistem de reabsorbţie de tip A, reabsorbţia este completă în cazul unor cantităţi filtrate mici, deci în acest caz nu există excreţie urinară. În consecinţă, raportul *clearance*-ului este zero. Cînd încărcarea este crescută peste Tm, creşterea excreţiei este absolut egală cu creşterea încărcării. La toate concentraţiile plasmei superioare celei care produce o încărcare filtrată egală cu Tm, valoarea excreţiei este dată de expresia

$$\dot{Q}_u = \dot{Q}_g - Tm = C_p \times \dot{V}_g - Tm.$$

Raportul *clearance*-ului creşte de asemenea de la zero şi se apropie de 1 în mod asimptotic.

Reabsorbţia într-un sistem de tip B nu este niciodată completă ; o parte din substanţă se excretă chiar şi în cazul celei mai mici cantităţi filtrate. Cînd încărcarea creşte, creşte şi reabsorbţia, dar nu în aceeaşi proporţie ca încărcarea. Astfel excreţia creşte continuu. Raportul *clearance* începe la o oarecare valoare deasupra lui zero şi creşte încet şi continuu spre 1. Aceste corelaţii sînt prezentate în fig. 509.

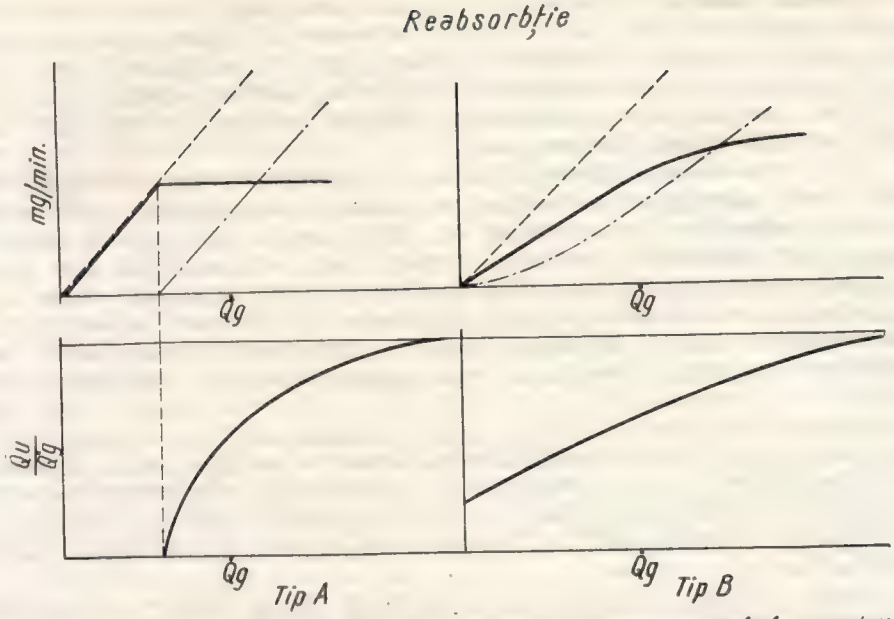


Fig. 509. — Corelațiile între factorii activității de transport tubular pentru o substanță reabsorbită. Graficele de sus: linia întreruptă — cuantumul filtrat; linia continuă — transportul tubular; linia întreruptă și punctată — excreția. *Graficele de jos:* raportul *clearance* ca funcție a cuantumului filtrat.

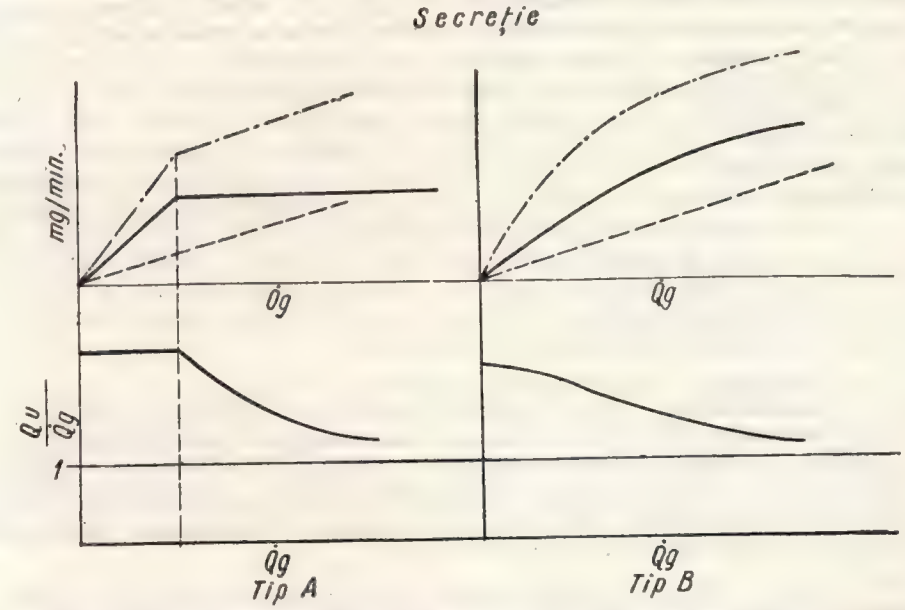


Fig. 510. — Corelațiile între factorii activității de transport tubular pentru o substanță secretată. Notațiile ca în fig. 509.

Pentru sistemele secretorii, materialul care apare în urină este compus din două părți: una care a intrat în lumen la nivelul glomerulului și alta care a intrat ca o consecință a transportului transtubular. Prima, care este cantitatea filtrată, este întotdeauna proporțională cu concentrația plasmei (cu excepția particularităților în fixarea proteinelor), pe cînd porțiunea cealaltă depinde de transport.

Cînd concentrația plasmatică a unei substanțe secretate de tip A este mică, toată substanța sau o fracțiune definită a substanței care scapă filtrării glomerulare este transportată. Atît timp cît concentrația plasmei rămîne net inferioară celei care rezultă din Tm, cantitatea de solvat furnizată urinei atît de către filtrare, cît și de către transport crește proporțional cu concentrația plasmei. În aceste circumstanțe, raportul *clearance* rămîne constant și deasupra lui 1. Dacă concentrația plasmei este astfel încît cantitatea adusă la tubi este superioară lui Tm *, cantitatea secretată rămîne constantă. Deși cuantumul de excreție în urină mai crește încă atunci cînd concentrația plasmei crește, singura cauză a acestei excreții mărite este creșterea cantității filtrate. Deoarece excreția totală nu crește mai departe în aceeași proporție cu concentrația plasmatică, raportul *clearance* coboară. Acesta scade în mod asimptotic (neproporțional) de la valoarea sa inițială ridicată (caracteristică pentru substanță) către valoarea 1.

Cînd în procesul secreției este angajat un sistem de tip B, se constată o continuă descreștere a proporției în care crește excreția cînd crește încărcarea tubulară. Raportul *clearance* scade deci în cadrul întregii serii de concentrații plasmatice, apropiindu-se de 1 în mod asimptotic. Aceste corelații sînt reprezentate în fig. 510.

Transportul substanțelor specifice. *Ureea* [30]. Raportul *clearance*-ului ureii la mamifere este totdeauna mai mic decît 1, indicînd absorbția netă. Raportul *clearance*-ului reprezintă o funcție a valorii debitului urinar, care este scăzut (nu însă 0) pentru valorile mici ale debitului și se apropie de 1 la valorile foarte ridicate ale acestuia. Această constatare este în mare parte răspunzătoare pentru teoria clasică conform căreia ureea este transportată exclusiv prin difuziune pasivă. Reabsorbția lichidului din lumen ridică concentrația în lumen și produce astfel un gradient de concentrație între lichidul din lumen și cel interstițial. Se presupune că acest gradient de concentrație reprezintă forța de declanșare pentru reabsorbția ureii. Se mai presupune că epiteliul renal este puțin permeabil pentru reabsorbția ureei și că echilibrul nu este niciodată desăvîrșit. Abaterea de la echilibru se mărește o dată cu creșterea debitului urinar și astfel raportul *clearance*-ului se mărește cînd debitul urinar este crescut.

Deși difuziunea joacă, fără îndoială, un rol important în manevrarea ureei la nivelul tubilor, este probabil că transportul activ participă de asemenea. Constatările lui Schmidt-Nielson [31] că corelația dintre valoarea debitului urinar și raportul *clearence*-ului ureii poate fi modificată și că aceste modificări devin manifeste după pierderea de proteine; demonstrarea secreției renale tubulare de uree la buhaiul de baltă și la alte anuridee [32, 38]; precum și demonstrarea reabsorbției active la elasmobranhiați [33]; toate aceste fapte arată că poate fi vorba de un sistem slab de transport.

---

* Amintim: cantitatea adusă la tubi este egală cu cantitatea care intră în rinichi în fiecare minut, minus cantitatea care se filtrează la nivelul glomerulului. Încărcarea tubulară de PAH = $\dot{V}_p\,[PAH]_p - \dot{V}_g\,[PAH]_p = [PAH]_p\,(\dot{V}_p - \dot{V}_g)$.

Glucoza. Transportul glucozei a fost unul din primele sisteme renale de transport care au trebuit să fie bine descrise; lucrarea a fost efectuată de către Shannon şi Fisher [32]. Atît experienţele de *stop-flow* (întreruperea diurezei), cît şi studiile cu ajutorul micropuncturii [42, 47], arată că reabsorbţia glucozei are loc în tubul proximal şi continuă să fie deplină în mod normal la acest nivel. O oarecare cantitate de glucoză care scapă reabsorbţiei în această regiune este destinată pentru excreţie.

Valoarea maximă a transportului este de 375 mg/min. ± 80 mg la bărbaţi şi ceva mai scăzută la femei. Dezechilibrările endocrine pot modifica uşor transportul maxim al glucozei însă în general el este foarte constant şi depinde numai de numărul nefronilor în funcţiune. Pentru acest motiv, măsurarea Tm_G (transport maxim al glucozei) se utilizează uneori în clinică pentru a determina numărul nefronilor ce funcţionează. Această măsurare este denumită „capacitatea maximă de reabsorbţie tubulară".

Diferite alte monozaharide, inclusiv fructoza şi zaharoza, se reabsorb de către sistemele care par să participe întrucîtva la reabsorbţia glucozei. Xiloza este reabsorbită în întregime de către acelaşi sistem. Raportul ridicat al *clearance*-ului xilozei, inhibiţia efectivă a *clearance*-ului xilozei de către glucoză şi absenţa unui Tm net pentru xiloză, toate acestea sînt în concordanţă cu ipoteza că constanta de disociere între xiloză şi sistemul de transport este ridicată (pK este mic). Sistemul pare să aibă o valoare scăzută a pK/Tm pentru xiloză şi o valoare ridicată pentru glucoză. Ca urmare, sistemul dovedeşte o funcţionare de tip A pentru glucoză, şi o funcţionare de tip B pentru xiloză.

Dacă Tm_G este de 375 mg/min. iar filtrarea este de 120 ml/min., putem calcula că concentraţia plasmei la care se realizează Tm_G este de aproximativ 300 mg/100 ml plasmă (160 mg/100 ml sînge total). Întrucît glucoza plasmatică este în mod normal numai de circa 130 mg/100 ml, se poate aprecia că urina normală ar fi lipsită de glucoză şi că concentraţia glucozei în plasmă nu este în mod normal controlată de rinichi.

La diabetici, ţesuturile au posibilităţi atît de restrînse de a utiliza glucoza încît concentraţia plasmatică este intens controlată de către rinichi. La aceste persoane, concentraţia *à jeun* a glucozei din plasmă reprezintă aproximativ valoarea maximă a transportului de glucoză împărţită la valoarea filtratului glomerular. Această situaţie, în care concentraţia plasmatică a unui solvat este menţinută la concentraţia maximă realizabilă fără prejudiciu urinar, este denumită *echilibru glomerulo-tubular*.

Acidul paraaminohipuric. PAH este legat de proteinele plasmatice; deci, concentraţia sa nu este aceeaşi în filtratul glomerular şi în plasmă. În schimb concentraţia filtratului glomerular este identică cu concentraţia în PAH nelegat a apei din plasmă. La om, această valoare este considerată ca fiind 78% din concentraţia totală a plasmei. Atît de avid este sistemul tubular de transport, sau atît de rapidă este reacţia de legare, încît celulele tubulare deplasează în esenţă toată cantitatea de PAH, legat şi nelegat, din sîngele care le perfuzează, atît timp cît cantitatea adusă pe minut este mai mică decît Tm. Acest sistem secretor, ca şi sistemul de reabsorbţie al glucozei, este situat în porţiunea strict iniţială a nefronului [16, 27].

Tm_{PAH} este de 80 mg/min. ± 17 mg la bărbat şi ceva mai scăzut la femeie. Valoarea este foarte constantă şi este baza unui alt test clinic al funcţiilor tubulare care este similar cu utilizarea Tm_G. Tm_{PAH} este considerat ca un mijloc de evaluare a „capacităţii maxime de secreţie tubulară".

Un mare număr de alţi compuşi sînt transportaţi de acelaşi sistem. Toţi sînt acizi organici aromatici, cel mai important fiind penicilina. Înainte ca aprovizionarea cu penicilină să devină abundentă, s-a făcut un efort intens pentru a inhiba acest sistem. S-a descoperit că transportul cuprinde două faze. Prima este o combinare specifică cu o moleculă „cărăuş". A doua fază este transferul complexului rezultant. Reacţiile chimice care duc la descompunerea şi eliberarea acidului au loc la nivelul marginei lumenului. Secreţia tubulară este inhibată în mod competitiv fie de către un compus care se combină în întregime cu cărăuşul, dar care nu se transportă decît lent, sau, mai bine, de către un compus care se combină în întregime cu cărăuşul dar care nu poate fi supus transformării biochimice necesare descompunerii. Probenecidul (benemidul), care intră în această din urmă categorie, a fost elaborat ca un rezultat al acestor cercetări. Penicilina este astăzi mai ieftină decît probenecidul, iar scopul iniţial al medicamentului a fost complet uitat. Totuşi, el inhibă de asemenea reabsorbţia renală a acidului uric şi se utilizează astăzi în mod larg pentru tratamentul gutei cronice.

Sodiul. Reabsorbţia Na^+ este corelată cu transportul altor cîtorva ioni, fiind asociată cu reabsorbţia Cl^- şi HCO_3^- şi în competiţie cu reabsorbţia de schimb a H^+ şi K^+. Păstrarea neutralităţii sarcinii necesită reabsorbţia unui anion sau secreţia unui cation pentru fiecare Na^+ reabsorbit *. Ca urmare, reabsorbţia Na^+ reprezintă suma acestor transporturi auxiliare de ioni. Transporturile de Cl^-, HCO_3^-, H^+ şi K^+ sînt discutate aici în mod separat.

Cunoştinţele noastre privind transportul Na^+ pot fi rezumate în 3 afirmaţii: 1) reabsorbţia Na^+ rezultă în mod neîndoielnic din transportul activ; 2) fluxurile auxiliare de ioni, reabsorbţia anionilor şi secreţia cationilor sînt capabile de modificare homeostatică; 3) reabsorbţia Na^+ dovedeşte tipul kinetic B.

Transportul activ al Na^+. Condiţiile în care se produce transportul Na^+ denotă că el este activ. Cea mai mare parte a Na^+ filtrat este reabsorbită în tubul proximal. Această regiune a nefronului este spontan permeabilă pentru apă. Cînd Na^+ şi un anion asociat sînt reabsorbiţi, apa este reabsorbită în cantităţi osmotic echivalente. Fracţiunile mol ale apei şi Na^+ în lichidul tubular proximal rămîn în mod normal la valorile constante în plasmă [42]. Interiorul celulei tubulare este negativ cu aproximativ 70 mV faţă de lichidul interstiţial şi cu aproximativ 50 mV faţă de lichidul din lumen. Potenţialele ridicate măsurate în cele două membrane celulare fac neverosimilă presupunerea că transportul apei, rezultînd fie din gradientul osmotic, fie din gradientul presiunii hidrostatice, este de provenienţă primară şi că Na^+ şi anionii trec prin celulele tubulare în mod secundar. Mărimea acestor potenţiale indică de asemenea că debitul masiv nu este factorul predominant în reabsorbţia, fie a Na^+, fie a anionilor însoţitori.

Deoarece noi cunoaştem concentraţiile Na^+ în lichidele de fiecare parte a celulei tubulare şi potenţialul electric ce trece prin celulă, putem calcula fluxul pasiv al cationilor. În mod normal, gradientul concentraţiei este zero iar gradientul voltajului reprezintă singura forţă pasivă prezentă. Fluxul net pasiv este, deci, în sensul negativităţii gradientului, adică de la o regiune cu potenţial ridicat către o regiune cu potenţial scăzut. Dacă aceasta ar fi singura forţă prezentă, ar exista aici o secreţie netă tubulară

* Reabsorbţia unei părţi atît de reduse ca aproximativ 1/1 000 din Na^+ filtrat fără reabsorbţia concomitentă de anioni sau fără secreţia de cationi, ar produce o creştere de potenţial în celula tubulară de cel puţin 1 V/minut. Aceasta reprezintă de 30—50 ori potenţialul din „steady-state".

de cationi. Avînd în vedere că Na^+ este reabsorbit, este necesar ca o altă forță să acționeze asupra ionului. Această forță care se opune gradientului de voltaj și produce reabsorbția Na^+ este transportul activ de Na^+.

Pompa sodiu-potasiu. Nu se cunosc detaliile reabsorbției Na^+, dar un mecanism ipotetic explică majoritatea faptelor. Se presupune că o pompă de schimb Na^+ — K^+, similară aceleia din celulele nervoase, se află la nivelul marginii interstițiale a celulelor renale tubulare. Această pompă transportă Na^+ din interiorul celulei la lichidul interstițial, iar K^+ în sens

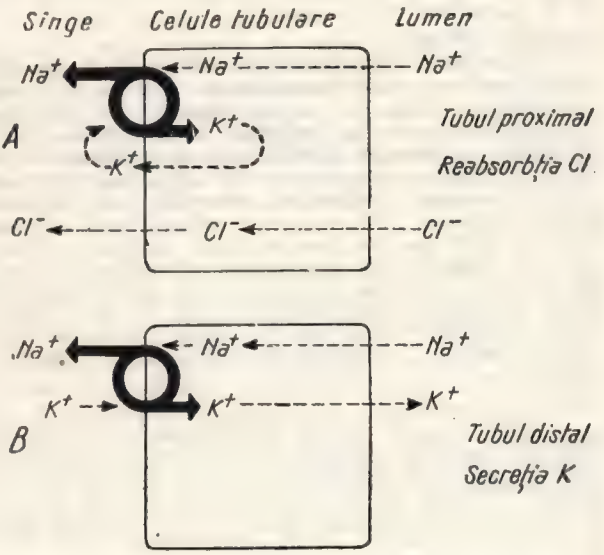


Fig. 511. — *A* — mecanismul presupus prin care pompa cuplată Na^+—K^+ din celulele proximale tubulare provoacă reabsorbția de Na^+ cu reabsorbție asociată de anioni; *B* — mecanismul presupus prin care o pompă similară în celulele distale tubulare provoacă reabsorbția de Na^+ cu secreție asociată de K^+.

invers. Un ion de K este absorbit pentru fiecare ion de Na eliminat, iar pompa este neutră din punct de vedere electric. Se admite că transportul activ de Na^+ prin membrana lumenului este sau extrem de slab, sau absent.

În tubul proximal, membrana interstițială este presupusă ca fiind liber permeabilă pentru K^+ și Cl^-, dar nu pentru Na^+. Na^+ este pompat prin această membrană. Marginea lumenului este permeabilă pentru Na^+ și Cl^- însă numai foarte puțin permeabilă față de K^+. Reabsorbția de Na^+ determină deplasarea concomitentă a Cl^-. Procesul inițial este schimbul activ prin care Na^+ este exclus din celulă iar K^+ este absorbit. Ca o consecință, concentrația intracelulară a Na^+ este scăzută iar aceea a K^+ este crescută. Gradientul de concentrație al Na^+ între lichidul lumenului și lichidul celular se mărește, iar Na^+ intră din lumen în celulă. Cînd Na^+ traversează membrana lumenului, modificarea de voltaj ce rezultă în membrană împinge Cl^- în celulă. Na^+ care intră înlocuiește Na^+ care a fost pompat în afară, în timp ce Cl^- care intră face să crească Cl^- celular. În acest moment concentrațiile celulare ale K^+ și Cl^- sînt ambele mai ridicate decît au fost înainte. Ambii ioni difuzează prin membrana interstițială. Reacția generală este reabsorbția unui Na^+ și a unui Cl^-. Nu se produce un transport net de K^+, acest ion jucînd doar rolul unui catalizator. Întrucît etapa de transport activ este electric neutră, voltajele membranei cresc din diferențele permeabilităților pasive ale ionilor participanți. Fig. 511 *A* reprezintă acest mecanism în tubul proximal. HCO_3^- ar putea fi reabsorbit de asemenea prin acest mecanism, dar nu se știe dacă este realmente.

Se presupune că, în tubul distal, permeabilitatea membranei interstiţiale pentru K^+ este foarte scăzută. Aici, pătrunderea Na^+ în celulă este însoţită de secreţia K^+. Întrucît acesta nu poate difuza înapoi prin membrana interstiţială, K^+ care intră în celulă prin pomparea de schimb este deplasat în lichidul din lumen prin membrana lumenului. Fig. 511 *B* reprezintă acţiunea acestui mecanism în tubul distal.

Această ipoteză are mai multe corolare care pot fi verificate în mod experimental. Compuşii digitalei inhibă pompa cuplată Na^+—K^+. După cum s-ar părea, ei intră în competiţie cu K^+ în ce priveşte sistemul de transport. Creşterea concentraţiei extracelulare a K^+ se împotriveşte acţiunii de inhibiţie. Dacă pompa Na^+—K^+ reprezintă mecanismul transportului de Na^+ în tubi, administrarea unui compus digitalic ar diminua reabsorbţia Na^+, iar acest efect ar fi combătut prin creşterea concentraţiei K^+ în plasmă. Aceste presupuneri au fost verificate [14].

S-ar putea presupune de asemenea că excreţia de K^+ ar trebui să crească dacă sarea de sodiu a unui anion care nu se reabsoarbe ar înlocui Na^+ şi Cl^- în lumenul tubular. În aceste condiţii, Na^+ din lumen este încă prezent pentru a declanşa reacţia de schimb; prin urmare, dacă nu se poate reabsorbi nici un anion, o oarecare cantitate de K^+ trebuie să fie secretată la nivel proximal. Un grad mărit de excreţie a K^+ după administrarea unor astfel de săruri este o binecunoscută constatare experimentală. La orice valoare a excreţiei Na^+, gradul excreţiei K^+ este mai ridicat cînd anionul predominant în urină este sulfatul, PAH sau ferocianura, decît dacă anionul este Cl^-.

În sfîrşit, s-ar presupune că agenţii care inhibă reabsorbţia proximală de Na^+ ar inhiba şi secreţia de K^+. Această presupunere este adevărată pentru toate diureticele mercuriale şi pare că este adevărată pentru diureticele xantinice *in vitro* [18, 22]. Alţi agenţi diuretici măresc în general gradul în care este excretat HCO_3^- pe lîngă Cl^-. Creşterea excreţiei de HCO_3^- măreşte secreţia de K^+.

Clorul. Cl^- este reabsorbit în tubul proximal. Nu s-a constatat o valoare maximă a transportului; reabsorbţia Cl^- este totdeauna incompletă, dar creşte cînd cantitatea filtrată se măreşte. Wesson a descris comportarea Cl^- atît în timpul condiţiilor stabile, cît şi în timpul modificării rapide a cantităţilor de Cl^- [43, 45]. Aproximativ 80% din Na^+ filtrat este reabsorbit în asociere cu Cl^-.

Homer Smith [33] a stabilit două procese distincte pentru reabsorbţia Na^+ şi Cl^-: 1) un proces proximal capabil să transporte mari cantităţi de solvat, dar incapabil să producă variaţii pronunţate ale concentraţiei, şi 2) un proces distal, de capacitate limitată, capabil să producă şi să menţină variaţii importante ale concentraţiei în fiecare direcţie. Experienţele recente de întrerupere a diurezei (stop-flow) par să sprijine această concepţie prin aceea că s-au descoperit două regiuni de transport de Na^+ şi Cl^- [15, 27]. O regiune proximală este sensibilă la agenţi diuretici, dar nu scade concentraţia în lumen. Regiunea distală, pe de altă parte, scade în mod pronunţat concentraţia, dar nu poate să răspundă la factorii diuretici.

Bicarbonatul [10]. Reabsorbţia de HCO_3^- începe în prima porţiune a tubului proximal şi se continuă în mod normal în canalul colector. Reabsorbţia depinde de cantitatea filtrată, ca în sistemele de tip B. Cantitatea de HCO_3^- reabsorbită variază de asemenea în proporţie cu tensiunea CO_2 din plasmă. La o tensiune a CO_2 de 1,25 mEq/litru de plasmă (37 mm Hg), se reabsorb aproximativ 25 mEq de HCO_3^- pe litru de filtrat glomerular. Acidoza respiratorie prelungită măreşte efectul CO_2 [36].

Aproximativ 20% din Na^+ filtrat se reabsoarbe cu HCO_3^-. În canalul colector, tot HCO_3^- care este încă prezent se reabsoarbe ca rezultat al secreţiei H^+. HCO_3^- din lumen se combină cu H^+ secretat pentru a forma H_2CO_3, care se descompune pentru a da CO_2 şi apă. CO_2 difuzează prin ce-

lulele tubulare în sîngele peritubular, apa intră în lumenul tubului.* Reacția are ca rezultat reabsorbția netă a Na^+ și HCO_3^-. Nu se știe în ce mod se reabsoarbe HCO_3^- în regiunea proximală. Se pot menționa două posibilități. Secreția H^+ s-ar putea extinde de la un capăt la altul al tubului proximal, iar reabsorbția proximală ar putea fi secundară secreției de H^+, așa cum este reabsorbția distală. Prin alternanță, reabsorbția proximală a HCO_3^- s-ar putea produce secundar reabsorbției de Na^+, în același mod în care se produce reabsorbția Cl^-. Deși faptele nu sînt concludente pentru diferențierea acestor posibilități, prima ipoteză este considerată în general corectă.

Tensiunea CO_2 este de regulă mai ridicată în urină decît în plasmă; cînd, însă, HCO_3^- din plasmă este scăzut, tensiunea CO_2 în urină poate fi mai mică decît în plasmă [6]. Tensiunea urinară scăzută a CO_2 există probabil atunci cînd reabsorbția HCO_3^- se desăvîrșește înainte ca lichidul să părăsească tubul proximal — o consecință, dar probabil nu o măsură a reabsorbției proximale de HCO_3^-. Probabil, tensiunea CO_2 în urină este ridicată cînd sistemul distal de secreție H^+ participă la reabsorbția de HCO_3^-. Tensiunea CO_2 ridicată în urină reflectă și reprezintă probabil un mijloc brut de măsurare a reabsorbției distale de HCO_3^-.

Hidrogenul [25]. Demonstrația făcută de Pitts și Alexander [26] în 1945 că H^+ este secretat în tubul renal a constituit un punct cardinal din două motive. Întîi, demonstrația a adus argumente convingătoare că tubul renal secretă solvați importanți din punct de vedere fiziologic. În prealabil, se dovedise numai secreția coloranților organici nefiziologici. Experiențele lui Pitts și Alexander au arătat că secreția tubulară este importantă pentru controlul constituenților obișnuiți ai corpului. Al doilea aspect important al experiențelor lor este acela că ele denotă o cale rodnică de acces pentru analiza excreției electrolitice (și a excreției de tip B în general). Este necesar să comparăm mai degrabă cantitățile excretate și filtrate decît să comparăm *clearance*-urile.

Secreția de H^+ este vărsată în porțiunea distală a nefronului printr-un schimb în care Na^+ este reabsorbit din lumen iar secreția de H^+ este împinsă în lumen. O mare parte din acest schimb poate avea loc în canalul colector [39], dar schimbul se poate produce și în tubul proximal. Nu există o proporție maximă net definită, deoarece proporția în care se produce schimbul ionic depinde de disponibilitatea simultană a Na^+ din lumen și a H^+ din celule. Astfel, proporția secreției de H^+ tinde să se mărească atît prin creșterea valorii de excreție a Na^+ (adică, o creștere a proporției în care Na^+ este adus la celulele tubulare distale) cît și printr-o mărire a cantității de H^+ celular disponibil pentru mecanismul de transport.

Secreția H^+ are 3 consecințe: 1) ea provoacă reabsorbția HCO_3^- filtrat; 2) ea acidifică urina; 3) ea este indirect răspunzătoare de secreția NH_4^+. Dacă secreția H^+ este prezentă în tubul proximal, ea dă naștere numai la reabsorbția de HCO_3^-. În regiunea distală, cînd reabsorbția de HCO_3^- a fost desăvîrșită, secreția suplimentară de H^+ determină o urină acidă. Sistemele de transport par să lucreze cu o eficacitate descrescîndă cînd gradientul concentrației H^+ se mărește, iar secreția se oprește cînd proporția de H^+ ce traversează membrana celulară este aproximativ 400;

* Cantitatea de apă secretată este mică. Dacă tot HCO_3^- filtrat este reabsorbit pe calea secreției H^+, în fiecare minut se vor adăuga 0,04 ml apă la conținutul lumenului.

(pH urinar minim este de aproximativ 4,4, dacă pH celulei tubulare este de aproximativ 7,0, raportul H^+ între cele două soluții este $10^{2,6} = 400$). Cantitatea totală de acid titrabil care poate fi secretată depinde prin urmare de capacitatea tampon a urinei. Dacă urina este intens tamponată, i se pot adăuga mari cantități de H^+ fără a produce modificări mari în pH urinar. Invers, cînd puterea tampon este foarte scăzută, se pot adăuga numai cantități mici de H^+ înainte ca pH urinar să scadă la un asemenea nivel încît transportul H^+ să se reducă.

Amoniacul [23]. Amoniacul este format prin dezaminarea aminoacizilor de către celulele tubului distal sau ale canalului colector. Ullrich și colab. [38] au prezentat mărturii că sediul procesului este canalul colector. Membrana lumenului este spontan permeabilă pentru NH_3, iar acesta difuzează în lumenul tubular. Aici, baza liberă a ionilor se ionizează și dă naștere acidului său conjugat, NH_4^+. Epiteliul tubular este numai puțin permeabil pentru NH_4^+ și prin urmare cea mai mare parte a acestui acid este ca atare atrasă în lumen și destinată excreției. Concentrațiile corespunzătoare de NH_3 și NH_4^+ din lichidul lumenului pot fi determinate prin rezolvarea ecuației echilibrului $[NH_3]\ [H^+]/[NH_4+] = K$, în care K are valoarea $10^{-9,3}$. O parte din NH_4^+ format în lumenul tubular difuzează după aceea înapoi în celulele epiteliale, ca rezultat al gradientului de concentrație al acestui ion, însă cantitatea difuzată este probabil mică. Valoarea excreției amoniacului este produsul dintre debitul urinei și concentrația de NH_4^+ (concentrația de NH_3 este atît de scăzută încît poate fi neglijată). Factorii variabili mai importanți care determină această concentrație sînt pH urinar și gradul în care NH_3 este produs de către celulele renale. Difuzarea NH_3 în lumenul tubular consumă H^+ și tinde să ferească pH din lumen de a scădea atît de repede cum ar scădea dacă nu s-ar produce NH_3. În consecință, secreția de NH_3 permite secreției H^+ să continue, iar continuarea secreției H^+ permite să se excrete și mai mult NH_4^+.

Secreția fiecărui H^+ lasă un HCO_3^- în celula tubulară și aduce de asemenea în celulă un Na^+. Na^+ este transportat afară din celulă în sîngele peritubular în asociere cu HCO_3^-. Astfel secreția fiecărui H^+, fie că participă la reabsorbția HCO_3^-, la acidificarea urinei sau excreția NH^+, are ca rezultat revenirea Na^+ și HCO_3^- în sîngele peritubular. Cînd se excretă acid titrabil și NH_4^+, sîngele renal venos nu conține numai întreaga cantitate de HCO_3^- care a intrat în rinichi (pentru că reabsorbția HCO_3^- este completă în această situație) dar și o cantitate suplimentară de HCO_3^- egală cu cantitățile de acid titrabil și de NH_4^+ care au fost excretate. Aceste corelații sînt reprezentate în figura 512.

Potasiu [4]. Raportul *clearance*-ului K^+ este în mod normal mai mic decît 1, fapt care dovedește reabsorbția K^+. În 1948, Berliner și Kennedy [1], precum și Mudge și colab. [20], au comunicat simultan că raportul *clearance*-ului K^+ poate depăși valoarea 1 și că secreția tubulară are loc, ca și reabsorbția tubulară. Reabsorbția se produce în tubul proximal, iar secreția în tubul distal. Aproape toată cantitatea de K^+ filtrată este reabsorbită și aproape tot K^+ ce apare în urină intră în tub pe calea procesului de secreție [3, 15]. Sistemul secretor are rolul important de reglare. Acest sistem reprezintă un schimb de ioni în care Na^+ din lumen este reabsorbit, iar K^+ interstițial este secretat [2]. Sistemul de transport

este de tipul B, valoarea depinzînd de disponibilitatea Na^+ din lumen şi a K^+ din celule. Deşi K^+ celular este important pentru determinarea gradului de secreţie, K^+ trebuie să provină eventual din sîngele care perfuzează celulele. O cantitate egală de Na^+ este reabsorbită cînd K^+ este secretat, dar

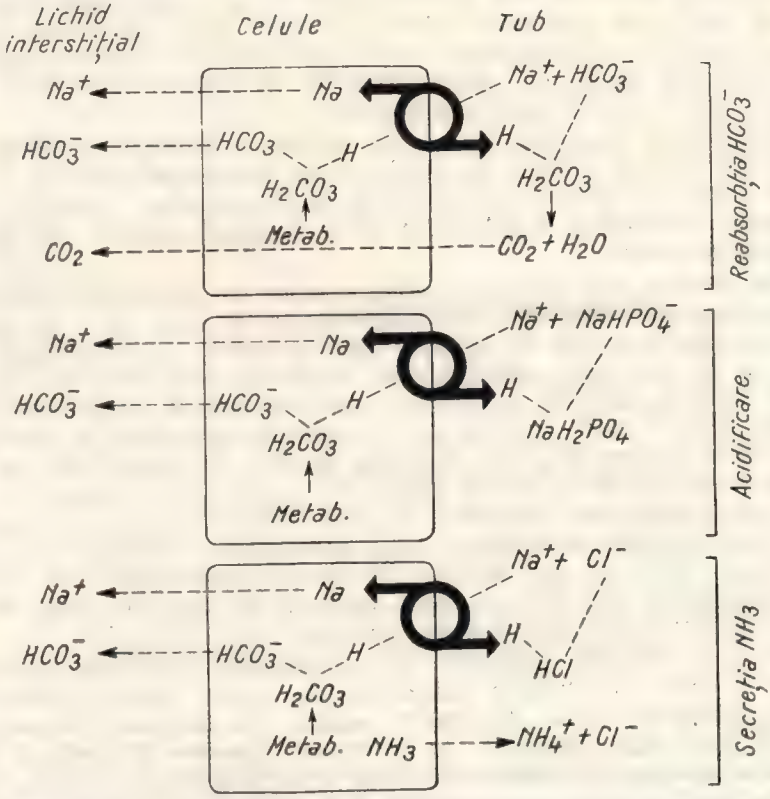


Fig. 512. — Rezumatul efectelor schimbului distal de ioni de hidrogen. Liniile întrerupte indică transportul pasiv; liniile continui, transportul activ.

abia ajunge pînă la aproximativ 1% din Na^+ filtrat. Astfel, secreţia K^+ este importantă în reglarea K^+ din corp, însă este lipsită de importanţă în reglarea Na^+ din corp.

Mecanismele ce participă la reabsorbţia şi secreţia K^+ sînt complet necunoscute, dar există unele indicii. Secreţia de K^+ este probabil activă deoarece: 1) ea este inhibată de către inhibitorii metabolici [22]; 2) ea este independentă de valoarea debitului urinar [15]; 3) s-a observat o valoare maximă de transport la puii de găină [24]; şi 4) este de natură homeostatică. Procesul constă dintr-un schimb de Na^+ din lumen pentru Ka^+ celular sau interstiţial. Întrucît mecanismul afirmat pentru Na^+ implică un astfel de schimb de ioni, deoarece factorii care diminuă reabsorbţia de Na^+ scad şi secreţia K^+ (atît timp cît ei nu produc o modificare mare în excreţia HCO_3^-), şi deoarece condiţiile care favorizează reabsorbţia Na^+

interzicînd concomitent reabsorbţia anionilor favorizează de asemenea secreţia K^+, pare verosimil că secreţia K^+ din tubul distal este îndeplinită prin mecanismul care îndeplineşte şi reabsorbţia Na^+ în tubul proximal.

Apa [11]. Cea mai mare parte din apa filtrată din plasmă în glomeruli este reabsorbită în tubi; numai 1–2% din cantitatea filtrată se excretă în mod normal în urină. Atît debitul urinei, cît şi concentraţia particulelor de solvat din urină pot varia intens; valoarea debitului urinar poate fi mai mică decît 1% sau mai mare ca 50% din valoarea filtrării glomerulare, iar concentraţia solvatului poate varia de la aproape zero pînă la de 3—4 ori concentraţia filtratului glomerular.

Concentraţia solvatului din urină depinde atît de concentraţia hormonului antidiuretic (ADH) din plasma care perfuzează rinichii, cît şi de valoarea debitului urinar. Sinteza ADH în hipotalamus, trecerea lui din hipotalamus în hipofiză şi eliberarea lui în torentul sanguin sînt discutate în capitolul al 52-lea.

Cînd plasma care intră în rinichi conţine o concentraţie ridicată de ADH, concentraţia solvatului este mai ridicată în urină decît în plasmă; urina este *hipertonă* faţă de plasmă. Cînd în rinichi nu intră decît foarte puţin sau de loc ADH, concentraţia solvatului este mult mai scăzută în urină decît în plasmă; urina este *hipotonă* faţă de plasmă. Gradul în care este eliberat ADH depinde de concentraţia solvatului în plasma circulantă. Dacă concentraţia este ridicată, hipofiza eliberează ADH în sînge. Cînd hormonul ajunge la rinichi, reabsorbţia apei este accelerată iar urina devine hipertonică. Apa reîntoarsă în corp reduce concentraţia solvatului din lichidele corpului. Dimpotrivă, dacă concentraţia solvatului din plasmă este scăzută, ADH nu este eliberat. În aceste împrejurări este excretată o urină hipotonă, pierzîndu-se mari cantităţi de apă din corp. Această pierdere tinde să concentreze lichidele din corp.

Înăuntrul limitelor stabilite de concentraţia ADH din plasma ce intră în rinichi, concentraţia solvatului din urina formată depinde de valoarea debitului urinar. La valori scăzute ale debitului, concentraţia solvatului este relativ ridicată; ea descreşte progresiv pe măsură ce debitul urinar creşte. Concentraţia urinară a solvatului ca o funcţie atît a valorii debitului urinar cît, şi a eliberării de ADH este descrisă în fig. 513.

În cadrul mecanismelor de transport al apei, nefronul s-ar putea împărţi în 3 părţi. Tubul proximal este spontan permeabil pentru apă. Fracţiunea molară a apei este aceeaşi în lichidul interstiţial cortical ca şi în plasmă. Cînd solvatul este reabsorbit, fracţiunea molară a apei din soluţia aflată în lumen devine mai ridicată decît fracţiunea molară a apei din lichidul interstiţial ce înconjură nefronul. Se evidenţiază un gradient de concentraţie a apei între cele două faze, iar apa se deplasează din lumenul tubular spre lichidul interstiţial. Întrucît celulele tubulare proximale par a fi foarte permeabile pentru apă, gradientul concentraţiei rămîne scăzut, iar lichidul care traversează tubul proximal rămîne aproape izoton cu plasma. Concentraţiile urinare ale solvatului trebuie deci să fie modificate prin procesele care au loc în ansa Henle, tubul distal sau canalul colector.

Interpretările curente ale mecanismelor ce modifică concentraţia solvatului provin din 4 categorii de dovezi.

1. Mamiferele pot excreta urină cu o concentraţie mai mare sau mai mică a solvatului decît aceea din plasmă. Concentraţia maximă care poate fi

produsă la diverse animale este strîns legată de lungimea segmentelor subțiri. Numai păsările și mamiferele posedă segmente subțiri adevărate și pot elabora urină hipertonă față de plasmă.

2. Fracțiunea molară a solvatului este mai mică în secțiunile renale prelevate din corticală decît în secțiunile luate din substanța medulară. Cu cît sediul din medulara de unde provine secțiunea este mai adînc, cu atît fracțiunea molară a solvatului este mai ridicată. Cînd există cantități corespun-

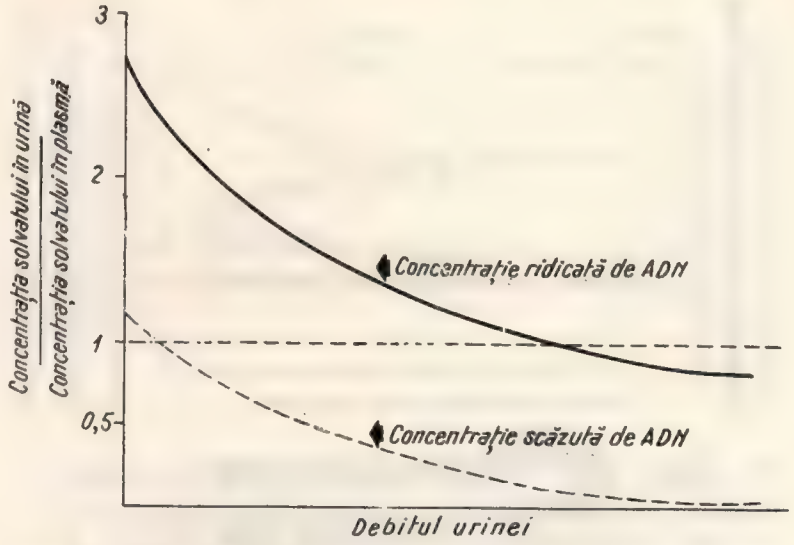


Fig. 513. — Relația între debitul urinar ($\dot{V}_u$) și raportul concentrației filtratului urinar față de cel din plasmă (C_u/C_p). Linia continuă, deshidratare; linia punctată, hidratare.

zătoare de ADH, concentrația solvatului din urina formată se apropie de aceea ce se găsește în vîrfurile papilelor renale. În timpul diurezei apoase, cînd ADH este absent, concentrațiile solvatelor din vîrfurile papilelor și din urina formată sînt discordante (fig. 514) [46].

3. Lichidul din tubul proximal este izoton cu plasma, dar lichidul colectat din porțiunea proximală a tubului distal este hipotonic față de plasmă în timpul producerii de urină fie hipertonă, fie hipotonă. Cînd ADH este prezent, lichidul din porțiunile distale ale tubului distal este din nou izoton cu plasma. În canalul colector, concentrația solvatului crește încă și mai mult pentru a produce o urină care este hipertonă față de plasmă. În contrast, cînd ADH nu este prezent, concentrația solvatului din lichidul deja hipoton descrește în timpul trecerii sale prin tubii distali și canalul colector. Concentrația lichidului din lumen ca funcție a distanței, de-a lungul tubului distal, este descrisă în fig. 515.

4. ADH mărește permeabilitatea pielii de broască față de apă [28].

Fracțiunea molară a apei este mai mare în lichidul ce intră în tubul distal decît în lichidul interstițial cortical. Pe măsură ce lichidul părăsește tubul distal și trece în canalele colectoare, mergînd din ce în ce mai profund în substanța medulară, fracțiunea molară a apei înconjurătoare scade progresiv. Ca urmare, în orice moment după părăsirea segmentului subțire, lichidul tubular curge dincolo de lichidul interstițial cu o fracțiune molară a apei mai scăzută decît a sa proprie. Gradientul concentrației tinde să

deplaseze apa în afara tubului distal şi a canalului colector. Cînd ADH este prezent, membranele tubului distal şi canalului colector sînt foarte permeabile pentru apă, iar scurgerea apei din lichidul tubular spre cel interstiţial este intensă. Reabsorbţia apei la nivelul tubului distal diminuă concentraţia în apă a lichidului din lumen, de la valoarea ridicată pe care o

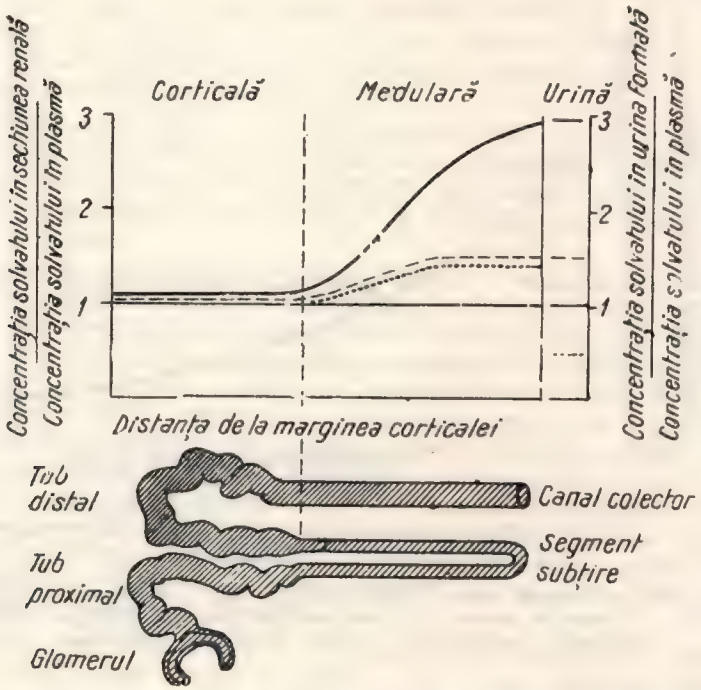


Fig. 514. — Concentraţia filtratului în secţiuni de rinichi ca funcţie a adîncimii. Este arătat şi un nefron juxtamedular pentru a se indica formaţiunile existente la fiecare nivel. Concentraţiile sînt arătate pentru 3 condiţii: debit scăzut de urină cu ADH corespunzător (linia continuă), debit ridicat de urină cu ADH corespunzător (linia întreruptă) şi debit ridicat de urină cu ADH necorespunzător (linia punctată). Amintim că o secţiune renală cuprinde atît conţinutul tubular, cît şi lichidul interstiţial. (După Ullrich şi Jarausch, *Pflügers Arch. ges. Physiol.*, 1958, *267*: 491).

are cînd intră, la o valoare foarte apropiată de aceea a lichidului (sau plasmei) interstiţial cortical. Reabsorbţia subsecventă a apei în canalele colectoare scade concentraţia apei din lichidul din lumen încă şi mai mult, producînd o urină hipertonă faţă de plasmă. Cînd ADH lipseşte, cele două segmente terminale ale nefronului nu sînt deosebit de permeabile pentru apă. Deşi gradientul este ridicat, foarte puţină apă este reabsorbită, iar cea mai mare parte a apei care intră în tubul distal este excretată în urină. În aceste condiţii, concentraţia apei este chiar mai ridicată în urina for-

mată decît în lichidul care intră în tubul distal, datorită reabsorbţiei distale a HCO_3^- [12].

Cele arătate mai sus explică producerea de urină hipertonă sau hipotonă faţă de plasmă. Totuşi, două puncte sînt încă nelămurite. Primul, cum lichidul interstiţial din substanţa medulară devine hiperton şi

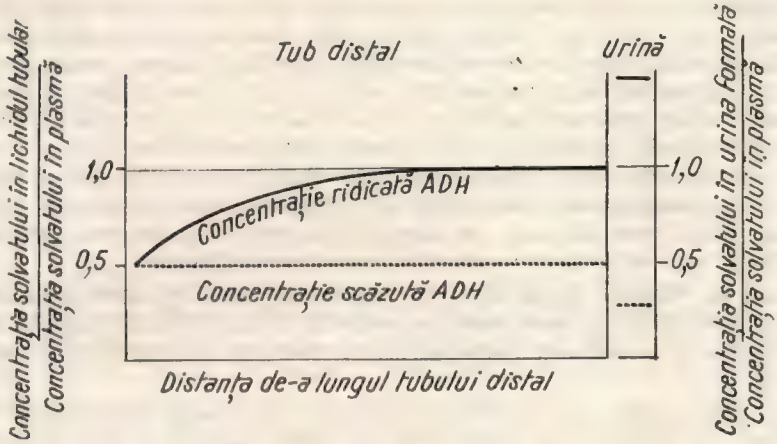


Fig. 515. — Concentraţia filtratului din lichidul tubular ca funcţie a lungimii tubului distal, cînd există cantităţi corespunzătoare de ADH (linia continuă) şi în timpul diurezei apoase (linia punctată). (După Wirz, *Helv. physiol. acta*, 1956, *14*: 353 şi Gottschalk şi Mylle, *Amer. J. Physiol.*, 1959, *196*: 927).

cum se menţine hiperton faţă de plasma din sistem; al doilea punct, cum devine hipoton faţă de plasmă lichidul din segmentul ascendent?

Lichidul din lumen intră în ramura descendentă a segmentului subţire ca soluţie izotonă faţă de plasmă, dar iese din segmentul ascendent hipoton faţă de plasmă. La nivelul acestui segment, fie că se adaugă apă la lichidul tubular, fie că este deplasat solvatul din acest lichid. Deşi datele disponibile nu fac deosebirea între aceste două alternative, se presupune că reabsorbţia Na+ din segmentul ascendent al ansei Henle este procesul determinant.

În „steady-state", cantitatea netă de apă ce intră în lichidul interstiţial din canalul colector şi sînge trebuie să fie egală cu cantitatea ce părăseşte canalul. Dacă excreţia de solvat creşte brusc, în canalul colector intră mai mult lichid şi, pentru orice gradient al concentraţiei, mai mult lichid poate fi reabsorbit în lichidul interstiţial. Se produce un stadiu de tranziţie în timpul căruia substanţa medulară cîştigă apă. Apa se acumulează în lichidul interstiţial pînă cînd concentraţia solvatului a scăzut suficient pentru a aduce substanţa medulară din nou în „steady-state". Rezultă că, în timpul diurezei osmotice, concentraţia maximă a solvatului obţinută în substanţa medulară este mai mică decît concentraţia obţinută în timpul valorilor scăzute ale debitului urinar.

Integrarea funcțiilor tubulare

Cînd filtratul glomerular intră în tubul proximal, începe transportul transtubular al solvatului și al apei. Reabsorbția glucozei și a aminoacizilor și secreția PAH se produc numai în această regiune a tubului; cantitățile din aceste substanțe care părăsesc această regiune a nefronului sînt cantitățile destinate pentru excreție. Ca rezultat al transportului activ de Na^+, sînt reabsorbiți Cl^-, cît și HCO_3^-. Circa 90% din Na^+ filtrat este reabsorbit prin transportul activ la nivelul tubului proximal. Acest proces este răspunzător pentru întreaga reabsorbție a Cl^- și, de regulă, pentru aproximativ jumătate din reabsorbția HCO_3^-. Cea mai mare parte a K^+ filtrat este reabsorbit. Tubul proximal este spontan permeabil pentru apă, și, pe măsură ce solvatul este reabsorbit, apa este reabsorbită într-o proporție echivalentă. Concentrația solvatului din lichidul lumenului care părăsește tubul proximal este identică cu aceea a sîngelui din sistem, însă debitul volumului a fost redus la aproape 10% din valoarea filtrării.

Lichidul tubular intră apoi în segmentul subțire, care se afundă în substanța medulară. În porțiunea ascendentă a ansei Henle, lichidul tubular este diluat și, concomitent, lichidul interstițial din substanța medulară este concentrat.

În tubul distal și în canalul colector, predomină schimburile de cationi. Na^+ din lumen este reabsorbit în schimbul H^+ și K^+. Secreția H^+ e considerată aici în mod normal ca fiind de aproximativ 9% iar secreția K^+ de aproximativ 1% din reabsorbția totală a Na^+. Aproape întreg K^+ ce apare în urină intră în lumen la nivelul tubului distal pe calea procesului secretor. Secreția distală de H^+ efectuează reabsorbția suplimentară de HCO_3^-. Cînd cantitatea de HCO_3^- ce intră în tubul distal din segmentul subțire este mare, întregul sistem de secreție H^+ poate fi implicat în reabsorbția HCO_3^-. Cînd cantitatea de HCO_3^- care intră este mică, este secretat mai mult H^+/min. decît este necesar pentru a completa reabsorbția HCO_3^-. Secreția de H^+ suplimentar acidifică lichidul tubular. Pe măsură ce pH lichidului din lumen scade, NH_3 care este produs în celulele tubulare distale difuzează prin membrana celulară în lichidul tubular. Acolo, cea mai mare parte a NH_3 este transformat în NH_4^+. Secreția de K^+ are loc probabil în tubul distal, în timp ce secreția de H^+ și NH_3 se produce probabil în canalul colector.

Tubul distal este permeabil pentru apă în prezența ADH. Cînd acest hormon este prezent, lichidul tubular diluat ce intră în tubul distal cedează rapid apă compartimentului interstițial cortical. În aceste condiții lichidul care părăsește tubul distal posedă o concentrație a solvatului identică cu aceea a sîngelui din sistem. În lipsa ADH, reabsorbția apei nu se produce, iar volumul lichidului eliminat din tubul distal este aproximativ același cu volumul care intră în acest tub.

După ce părăsește tubul distal, lichidul intră în canalele colectoare. Acestea traversează substanța medulară. Cînd ADH este prezent, epiteliul acestei regiuni este permeabil pentru apă, care este extrasă din lichidul tubular astfel încît urina este concentrată. Concentrația finală este aproximativ aceeași cu aceea de la nivelul vîrfului papilei renale. Cînd ADH e absent, canalele colectoare acționează numai în calitate de conducte, iar debitul volumului care intră este realmente identic cu debitul urinar.

Diureza

Starea în care există o valoare ridicată a debitului de urină se numeşte „diureză". Există două tipuri generale : *diureza apoasă* şi *diureza osmotică*. Diureza apoasă se produce cînd sîngele conţine cantităţi inadecvate de ADH. Transportul solvatului este influenţat numai în grad foarte redus, dar se observă un grad de excreţie a apei anormal de ridicat. Concentraţia totală a solvatului este foarte scăzută şi poate fi redusă la o zecime din aceea a plasmei. Ingestia de apă provoacă o diureză a apei prin inhibarea eliberării de ADH, aşa cum se produce şi în cazul ingestiei de alcool. *Diabetul insipid* este o stare de permanentă diureză a apei cauzată prin distrugerea lobului posterior al hipofizei sau a nucleului supraventricular al hipotalamusului. Administrarea de ADH exogen reduce diureza apoasă.

Diureza osmotică rezultă din creşterea gradului de excreţie a solvatului. Deoarece excreţia apei variază direct cu excreţia solvatului, creşterea excreţiei solvatului va provoca o creştere a excreţiei apei. În general, diureza osmotică se produce fie fără modificarea balanţei apei, fie în asociere cu o uşoară deshidratare. ADH corespunzător este prezent pentru a asigura formarea urinei cu o concentraţie a solvatului identică cu aceea de la vîrful papilelor renale. Cauza unică a creşterii debitului urinar este creşterea excreţiei solvatului. Excreţia excesivă a oricărui solvat produce o diureză osmotică. Astfel la bolnavul diabetic concentraţia glucozei din plasmă este ridicată, iar cantitatea de glucoză filtrată la nivelul glomerulului este mai mare decît Tm_G. Cantităţi mari de glucoză pot fi excretate o dată cu urina. În plus, acizii organici sînt incomplet metabolizaţi, şi aceşti compuşi trebuie să fie de asemenea excretaţi. Creşterea consecutivă a excreţiei solvatului determină creşterea debitului urinar. După administrarea unor doze mari de uree, pot trece în urină cantităţi însemnate, producînd diureză osmotică. Inhibarea reabsorbţiei de Na^+ prin agenţi diuretici produce o diureză osmotică în care gradul ridicat al excreţiei Na^+ şi a anionului său însoţitor reprezintă cauza creşterii debitului urinar.

Indiferent de cauza unei diureze osmotice, dacă ea este destul de pronunţată, valoarea excreţiei Na^+ creşte. S-au propus două explicaţii pentru acest fenomen, care este raportat în mod pitoresc ca o „alungare a Na^+". Wesson şi Anslow [4] atrag atenţia asupra faptului că prezenţa unui diuretic osmotic diminuă concentraţia Na^+ în tubii proximali şi că celulele de la nivelul acestor tubi trebuie deci să transporte Na^+ chiar în cazul unui gradient important al concentraţiei. Aceşti cercetători presupun că atunci cînd gradientul concentraţiei devine prea mare, sistemul este incapabil să reabsoarbă mai mult Na^+, iar Na^+ care rămîne în lumen trece în urină. Mudge şi colab. [21] preferă să creadă că „alungarea" ar oglindi un timp redus de contact între lichid şi celulele tubulare atunci cînd valoarea debitului urinar este ridicată. Nu se poate face o alegere astăzi între aceste ipoteze.

Agenţii diuretici clinic utili micşorează reabsorbţia Na^+ şi duc astfel la o creştere a gradului de excreţie a Na^+. Această creştere a valorii excreţiei Na^+ reprezintă efectul primar şi dorit, iar creşterea debitului urinar este o consecinţă automată.

Controlul endocrin al funcţiei renale

Rinichii sînt autonomi într-un grad remarcabil. Excreţia solvatului şi a apei variază larg cu compoziţia plasmei. Această reglare intrinsecă a

funcției renale poate fi, totuși, modificată de hormoni. Reglarea funcției renale este o apărare profundă ; o valoare medie a transportului este stabilită de către mediul endocrin, iar variațiile de transport care apar la un moment dat în jurul acestei valori medii rezultă din variațiile locale ale proporției în care materialul este adus la celulele tubulare. În mod normal, noi ne gîndim numai la aceste modificări rapide ; și, în adevăr, atît timp cît mediul exterior nu suferă variații prea mari, modificările mai lente ale funcției renale, produse pe cale hormonală, pot să nu apară. Cînd se impune un efort puternic sistemelor de reglare ale animalului, reglarea hormonală intră totuși în joc. Se pot menționa 4 efecte diferite. Acestea sînt cele provocate de ADH, de hormonul paratiroidian, de hormonii renotrofici și de aldosteron. Problema ADH a fost discutată mai sus ; efectul său, spre deosebire de acela al altor hormoni, este rapid. Efectul ADH asupra permeabilității tubulare a apei este imediat, iar modificările în concentrația ADH din sînge rămîn numai cu 10—15 minute în urmă față de modificările concentrației solvatului.

Creșterile în concentrația hormonului paratiroidian circulant măresc proporția de excreție a fosfatului prin reducerea reabsorbției tubulare nete. Eliberarea hormonului paratiroidian este reglată de concentrația plasmatică a calciului ; pe măsură ce concentrația calciului scade, cantitatea de hormon circulant crește. Plasma este aproximativ o soluție saturată de fosfat de calciu, iar produsul dintre concentrațiile de calciu și fosfat este aproape constant. Cu cît se eliberează mai mult hormon paratiroidian, cu atît este excretat mai mult fosfat. Atunci concentrația plasmatică a fosfatului scade, iar concentrația plasmatică a calciului crește. Această ultimă modificare diminuă eliberarea hormonului. Rinichiul și glanda paratiroidă conlucrează la controlul balanței calciului și fosfatului.

Hormoni din grupa a treia modifică metabolismul celular în tot corpul, iar celulele renale reprezintă numai unul din punctele lor de acțiune. Somatotrofina din lobul anterior al hipofizei, corticosteronul și hidrocortizonul din cortexul suprarenal, și hormonul tiroidian, toți aceștia au o acțiune renotrofică. Aceasta înseamnă că ei măresc cantitatea totală de țesut renal, valoarea fluxului plasmatic, filtrarea glomerulară și toate funcțiile renale. Acest efect nu are caracter reglator, ci este exercitat din cauză că celulele renale, ca și toate celelalte celule, răspund la acești hormoni.

Aldosteronul, eliberat de cortexul suprarenal are un efect important asupra transportului renal al Na^+ și K^+. Acest efect se desfășoară timp de zile și săptămîni și este de lungă durată. Dacă aldosteronul este prezent în exces, o cantitate excesivă de Na^+ este reținută în corp. Secreția K^+ este de asemenea hiperactivă, și o cantitate excesivă din acest ion se pierde. Absența hormonului duce la modificări contrarii. În insuficiența suprarenală, pierderea Na^+ duce la o pierdere mare de lichid extracelular. În cele din urmă rezultă un colaps circulator. Considerînd efectele de inhibare a transportului ionic renal, aldosteronul probabil că nu răspunde în primul rînd de reglarea funcției renale, deoarece se pare că acest hormon mărește proporția eliminării de Na+ activ din toate celulele corpului.

Atenția a fost îndreptată asupra acțiunii renale a aldosteronului din două motive. Întîi, efectul renal este cel mai evident. Așa cum s-a discutat în capitolul 1, în țesutul muscular sau cerebral este decelabil un schimb de abia 5% în pomparea Na^+. În rinichi, totuși, o creștere de 5% în reabsorbția Na^+ are ca rezultat retenția evidentă a acestui ion. Această situație

este doar o oglindire a valorilor extrem de ridicate ale circulației din rinichi și a faptului că excreția de Na^+ este totdeauna foarte mică în comparație cu reabsorbția de Na^+. Al doilea motiv este că transportul renal de ioni modifică eliberarea aldosteronului însuși.

Se pare că există doi stimuli importanți pentru secreția de aldosteron: 1) raportul dintre K^+ și concentrația Na^+ din plasmă și 2) volumul sanguin. La valori ridicate ale raportului concentrației ionice, aldosteronul este eliberat într-o proporție mare. Ca rezultat al acestei creșteri a aldosteronului circulant, reabsorbția de Na^+ și secreția de K^+ se măresc astfel încît raportul este diminuat. La valori scăzute ale raportului concentrației ionice, se produc modificările contrarii, iar raportul este readus spre normal. Creșterea volumului de sînge face să scadă, iar micșorarea volumului de sînge face să crească eliberarea de aldosteron. Întrucît volumul sanguin variază cu mărimea compartimentului de lichid extracelular, excreția de Na^+ va varia în așa fel încît să tindă a menține volumul de sînge constant. Modificările secreției de aldosteron discutate mai sus pot fi remediate pe cale hormonală [7]. Rinichii și cortexul suprarenal constituie așa dar un sistem de control de lungă durată, care menține compoziția în cationi și volumul plasmei.

BIBLIOGRAFIE

1. BERLINER R. W. și KENNEDY T. J. — *Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.)*, 1948, *67* : 542.
2. BERLINER R. W., KENNEDY T. J. și HILTON J. G. — *Amer. J. Physiol.*, 1950, *162* : 348.
3. BERLINER R. W., KENNEDY T. J. și ORLOFF J. — *Amer. J. Med.*, 1951, *11* : 274.
4. BERLINER R. W., KENNEDY T. J. și ORLOFF J. — *Arch. int. Pharmacodyn.*, 1954, *97* : 299.
5. BERLINER R. W., LEVINSKI N. G., DAVIDSON D. G. și EDAN M. — *Amer. J. Med.*, 1958, *24* : 72.
6. BRODSKY W. A., MILEY J. F., KAIM J. T. și NARESCHANDRA P. S. — *Amer. J. Physiol.*, 1958, *193* : 108.
7. FARRELL G. — *Physiol. Rev.*, 1958, *38* : 709.
8. FORSTER R. P. — *Amer. J. Physiol.*, 1954, *179* : 372.
9. GIEBISCH G. — *J. cell. comp. Physiol.*, 1958, *51* : 221.
10. GILMAN A. și BRAZEAU P. — *Amer. J. Med.*, 1953, *15* : 765.
11. GOTTSCHALK C. W. și MYLLE M. — *Amer. J. Physiol.*, 1959, *196* : 927.
12. HILGER H. H., KLUMPER J. D. și ULLRICH K. J. — *Pflüg. Arch. ges. Physiol.*, 1958, *267* : 218.
13. HINSHAW L. B., DAY S. B. și CARLSON C. H. — *Amer. J. Physiol.*, 1959, *197* : 309.
14. KOCH A. — *Physiologist*, 1958, *1* : 42.
15. KOCH A., BRAZEAU P. și GILMAN A. — *Amer. J. Physiol.*, 1956, *186* : 350.
16. MALVIN R. L., WILDE W. S. și SULLIVAN L. P. — *Amer. J. Physiol.*, 1958, *194* : 135.
17. MAXIMOW A. și BLOOM W. — *Textbook of histology*, ed. a 7-a, Philadelphia, W. B. Saunders, 1957.
18. McBRIDE W. O., WEINER J. M. și MUDGE G. H. — *Fed. Proc.*, 1958, *17* : 107.
19. MOORE W. J. — *Physical chemistry*, ed. a 2-a, New York, Prentice-Hall, Inc., 1955.
20. MUDGE G. H., FOULKS J. și GILMAN A. — *Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.)*, 1948, *67* : 542.
21. MUDGE G. H., FOULKS J. și GILMAN A. — *Amer. J. Physiol.*, 1949, *158* : 218.
22. MUDGE G. H., FOULKS J. și GILMAN A. — *Amer. J. Physiol.*, 1950, *161* : 159.
23. ORLOFF J. și BERLINER R. W. — *J. clin. Invest.*, 1956, *35* : 223.

24. ORLOFF J. şi DAVIDSON D. G. — *J. clin. Invest.*, 1959, *38* : 21.
25. PITTS R. F. — *Fed. Proc.*, 1948, 7 : 418.
26. PITTS R. F. şi ALEXANDER R. S. — *Amer. J. Physiol.*, 1945, *144* : 239.
27. PITTS R. F., GURD R. S., KESSLER R. H. şi HIERHOLZER K. — *Amer. J. Physiol.*, 1958, *194* : 125.
28. SAWYER W. H. — p. 171—179 în *The neurohypophysis*, Symposium of the Colston Research Society, H. Heller, ed. New York, Academic Press, 1957.
29. SCHER A. M. — *Nature* (Lond.), 1959, *184* : 1 322.
30. SCHMIDT-NIELSEN B. — *Physiol. Rev.*, 1958, *38* : 139.
31. SCHMIDT-NIELSEN B. — *Amer. J. Physiol.*, 1958, *194* : 221.
32. SHANNON J. A. şi FISHER S. — *Amer. J. Physiol.*, 1938, *122* : 765.
33. SMITH H. W. — *The kidney, its structure and function in health and disease*, New York, Oxford University Press, 1951.
34. SMITH H. W. — *Principles of renal physiology*, New York, Oxford University Press, 1956.
35. SMITH H. W., FINKELSTEIN N., ALIMINOSA L., CRAWFORD B. şi GRABER M. — *J. clin. Invest.*, 1945, *24* : 388.
36. SULLIVAN W. J. şi DORMAN P. J. — *J. clin. Invest.*, 1955, *34* : 268.
37. THOMPSON D. D., KAVALER F., LOZANO R. şi PITTS R. F. — *Amer. J. Physiol.*, 1957, *191* : 493.
38. ULLRICH K. J., DRENCKHAHN F. O. şi JARAUSCH K. H. — *Pflüg. Arch. ges. Physiol.*, 1955, *261* : 62.
39. ULLRICH K. J. şi EIGLER F. W. — *Pflüg. Arch. ges. Physiol.*, 1958, *267* : 491.
40. ULLRICH K. J., HILGER H. H. şi KLUMPER J. D. — *Pflüg. Arch. ges. Physiol.*, 1958, *267* : 244.
41. ULLRICH K. J. şi JARAUSCH K. H. — *Pflüg. Arch. ges. Physiol.*, 1956, *262* : 537.
42. WALKER A. M., BOTT P. A., OLIVER J. şi MACDOWELL M. C. — *Amer. J. Physiol.*, 1941, *134* : 580.
43. WESSON L. G. Jr. — *Amer. J. Physiol.*, 1958, *195* : 133.
44. WESSON L. G. Jr. şi ANSLOW W. P. Jr. — *Amer. J. Physiol.*, 1948, *153* : 465.
45. WESSON L. G. Jr. şi ANSLOW W. P. Jr. — *Amer. J. Physiol.*, 1955, *180* : 237.
46. WIRZ H. — *Helv. physiol. acta*, 1956, *14* : 353.
47. WIRZ H. şi BOTT P. A. — *Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.)*, 1954, *87* : 405.
48. WOODBURY D. M. şi KOCH A. — *Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.)*, 1957, *94* : 720.

Capitolul al 40-lea

Fiziologia lichidelor corpului

Raúl Hernández-Peón

Distribuţie, compoziţie, determinare

Distribuţie şi compoziţie
Lichidul extracelular
Lichidul intracelular
Determinare
Apa corporală totală
Volumul lichidului extracelular
Volumul sîngelui şi volumul plasmei
Volumul lichidului intracelular

Aspecte de dinamică a lichidelor corpului

Aportul de lichide
Absorbţia lichidelor
Schimbul între lichidul intravascular şi lichidul interstiţial
Schimbul de apă
Schimbul de substanţe solvite
Schimbul între lichidul intracelular şi lichidul extracelular
Transferul apei
Transferul substanţelor solvite
Eliminarea lichidelor
Pierderea insensibilă de apă
Transpiraţia
Alte căi de excreţie a lichidelor

Balanţa lichidiană normală şi patologică

Balanţa lichidiană normală
Modificările balanţei lichidiene
Reducerea hipotonă a volumului
Reducerea izotonă a volumului
Reducerea hipertonă a volumului
Creşterea hipotonă a volumului
Creşterea izotonă a volumului
Creşterea hipertonă a volumului

Distribuţie, compoziţie, determinare

Distribuţie şi compoziţie. La om, apa totală din organism reprezintă o foarte mare parte din greutatea corporală. Totuşi, comparînd raportul între apa totală din corp şi greutatea corporală totală la diferiţi indivizi, se poate ajunge la concluzii inexacte asupra întinderii variaţiilor individuale a cantităţii de lichide din organism, deoarece ţesutul adipos, care se găseşte în cantităţi variate la persoane diferite, conţine puţină apă. Dacă se compară (fig. 516) indivizii numai pe baza ţesuturilor lipsite de grăsime

(masa corporală „slabă") raportul între lichidele totale ale corpului şi greutatea ţesuturilor este remarcabil constant [43]. La adult, această proporţie se urcă la 72% ± 3 (deviaţie standard). Această cifră este mai mare la nou-născut, fiind de aproximativ 82% [44, 48]. Lichidele sînt distribuite în corp în cîteva compartimente naturale, între care se produce un schimb permanent, pe lîngă schimbul cu mediul extern. Este logic să considerăm

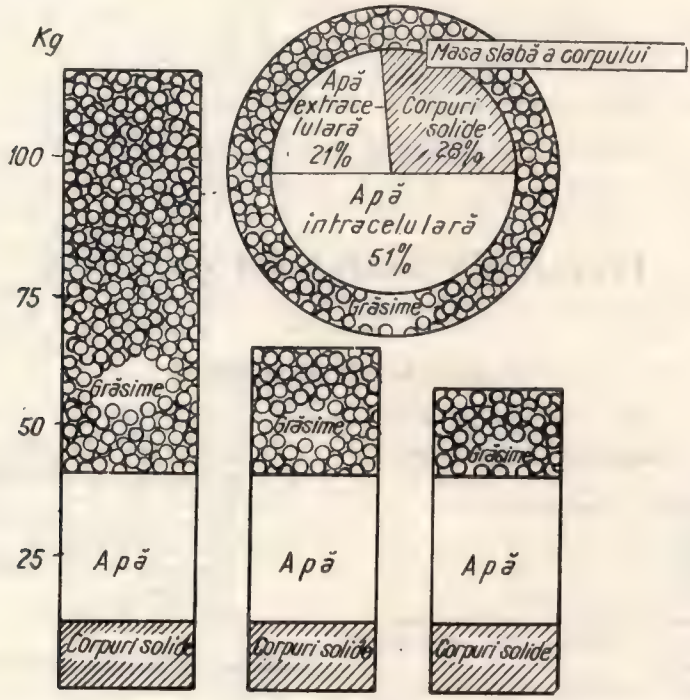


Fig. 516. — Variaţia conţinutului de grăsime în raport cu greutatea corporală şi cu proporţia de apă în masa „slabă" a corpului la adult.

că lichidul total din organism este distribuit în două compartimente principale: lichidul conţinut în interiorul celulelor *(lichidul intracelular)* şi cel din afara celulelor *(lichidul extracelular)*. Prin metodele care vor fi descrise mai tîrziu, a fost posibil să se evalueze volumul total al apei din corp ca şi volumele din fiecare compartiment. Valorile obţinute prin aceste metode sînt rezumate în tabelele 27 şi 28.

Lichidul extracelular. Această parte constituie mediul intern care înconjură celulele, pe fiecare în parte şi în ansamblul lor, şi este mediul prin care se efectuează schimburile între celule şi mediul lor extern. Lichidul extracelular însuşi poate fi împărţit în două subdiviziuni principale: cel intravascular şi cel extravascular. Plasma sanguină constituie masa lichidului intravascular şi conţine cea mai mare parte a proteinelor din spaţiul extracelular. Lichidul extravascular include tot lichidul extracelular care se găseşte în afara patului vascular. Mai departe, lichidul extravascular este compartimentat în conformitate cu diferitele spaţii anatomice

implicate. Cea mai mare parte a lichidului extravascular este reprezentată de lichidul interstiţial care umple spaţiile intercelulare; limfa este considerată şi ea interstiţială, deoarece vasele limfatice doar drenează lichidul din spaţiile interstiţiale. Restul lichidului extracelular din afara vaselor se află în compartimente speciale ale corpului: lichidul cefalorahidian, umoarea apoasă a ochiului, lichidul sinovial, bila, secreţiile din lumenul glandelor, apa din tractul gastrointestinal, şi lichidul care va fi excretat ca urină la nivelul aparatului urinar. Deşi o parte a lichidului extravascular din aceste compartimente speciale se găseşte în sens strict în afara corpului, acest lichid este inclus în întregime în apa totală a corpului. Lichidul conţinut în membrane care au caracteristici de permeabilitate ce diferă de acelea ale majorităţii pereţilor capilari formează o porţiune „închisă" a lichidului extravascular în contrast cu majoritatea cantităţii de lichid interstiţial.

Lichidul extracelular are o compoziţie ionică similară cu compoziţia apei de mare, iar ionii se găsesc în aproximativ aceleaşi proporţii relative, deşi concentraţia ionică totală a apei de mare este de cîteva ori mai mare decît aceea a lichidului extracelular. Această asemănare sugerează că lichidul extracelular a provenit la început din vechile oceane, a căror apă era mai diluată decît a celor de astăzi. Anionii din lichidul extracelular sînt: clorul, bicarbonaţii, sulfaţii, fosfaţii şi cantităţi mici de proteine; cationii sînt sodiul, potasiul, calciul şi magneziul. Dintre cationi, sodiul are concentraţia cea mai ridicată şi este principalul electrolit responsabil pentru presiunea osmotică a acestei faze lichidiene a corpului. Compoziţia lichidului extracelular diferă în diversele sectoare ale sale; de exemplu, lichidul interstiţial se deosebeşte de plasmă mai ales prin conţinutul în proteine. Proteinele lichidului interstiţial sînt conţinute în primul rînd în limfă şi în special în limfa drenată din ficat. Compoziţia aproximativă a diverselor lichide extracelulare este dată în tabelul 26.

Diferitele părţi ale porţiunii „închise" a lichidului extravascular (sudoare, salivă, urina din vezică) au presiuni osmotice care se deosebesc de aceea a plasmei. Totuşi, în majoritatea lichidelor care scaldă celulele, se

Tabelul 26

Compoziţia aproximativă a diferitelor lichide extracelulare *

Lichidul	Na mM./l	K mM./l	Ca mM./l	Mg mM./l	Cl mM./l	HCO_3 mM./l	*Proteine* g/l	*Apă** g/l
Ser sanguin	142	4,3	2,5	1,7	100	25	70	940
Ultrafiltrat seric	145	3,3	1,6	1,2	111	28		993
Lichid cefalorahidian	147	2,8	1,7		125	21		993
Suc gastric	20	8			145			993
Bilă	140	8			108	38		990
Suc pancreatic	140	5			40	110		993
Suc jejunal	138	5			110	30		993
Sudoare	82	5			85			993

(După Darrow, *New Engl. J. Med.*, 1945, *233*: 91).

* Trebuie remarcat că aceste valori, în special cele ale plasmei, sînt ceva mai scăzute cînd sînt exprimate la litrul de apă.

menţine o presiune osmotică identică cu aceea a plasmei [39]. Deşi între lichidul extracelular şi cel intracelular se pare că există un echilibru osmotic dinamic, a fost pusă în discuţie şi ipoteza unei presiuni osmotice uniforme în tot corpul (vezi mai jos) [42].

Lichidul intracelular. Este important de remarcat că volumul lichidului intracelular este mai mare decît dublul volumului lichidian extracelular. Anionii principali ai lichidului intracelular sînt fosfaţii şi proteinele; în plus, se găsesc şi bicarbonaţi, sulfaţi şi clor. Principalii cationi intracelulari sînt potasiul şi magneziul, dar se găseşte şi sodiu intracelular. Compoziţia ionică variază la nivelul diferitelor ţesuturi. La mamifere, celulele muşchilor scheletici, ale ficatului, ale splinei, ale inimii, ale creierului şi ale rinichilor conţin puţin clor, sau chiar de loc, în timp ce globulele roşii ale sîngelui, ţesutul conjunctiv, mucoasa gastrică, testiculele şi, probabil ţesutul pulmonar, conţin cantităţi importante de clor [33]. Utilizarea indicatorilor izotopici a permis determinarea la om a concentraţiilor medii ale electroliţilor totali de schimb în cele două compartimente lichidiene principale. Concentraţia potasiului în faza intracelulară a fost evaluată ca variind între 96 şi 125 mEq/l de apă intracelulară, cu o medie de 112 mEq/l. Sodiul total intracelular ajunge în medie la 37 mEq/l de apă intracelulară (limite: 31—43) [11]. Nu are nici o importanţă faptul că sodiul total de schimb reprezintă cantitativ numai ceva mai mult decît jumătate din cantitatea sodiului total din corp; restul se găseşte în oase şi cartilagii, iar majoritatea acestuia este probabil prezent sub formă de compus insolubil sau nedisociat [24]. Din cauză că volumul lichidului intracelular este mare, cantitatea totală de sodiu intracelular constituie aproximativ 1 3 din sodiul total de schimb (cu excepţia sodiului din oase). Clorul total intracelular a fost evaluat la om ca avînd o concentraţie medie de 25 mEq/l (limite 21—30) şi reprezintă aproximativ 30% (limite 20—40) din cantitatea totală de clor [12]. Trebuie să subliniem din nou faptul că valorile totale menţionate mai sus nu sînt direct aplicabile la fiecare ţesut în parte.

Determinare. Măsurarea volumului apei din compartimentele descrise mai sus nu este o problemă simplă, în acest scop fiind necesară folosirea de metode indirecte. Procedeul utilizat în mod obişnuit se bazează pe principiul diluţiei [14]. Aplicat la om, iniţial cu coloranţi de către Keith, Rowntree şi Geraghty (1915), recent cu izotopi raidoactivi, a furnizat informaţii cantitative mai precise. Trebuie reamintit că principiul diluţiei enunţă următoarele: cantitatea unei substanţe (Q_s) dizolvată într-un volum de soluţie (V) este produsul dintre concentraţia substanţei (S) şi volum sau $Q = [S]V$. Volumul căutat este $V = Q/[S]$, atît Q cît şi [S] fiind măsurabile. Pentru determinările lichidelor din corp trebuie să ţinem seamă de regulă de factorul excreţiei. Astfel, dacă se presupune că substanţa indicatoare este uniform distribuită în soluţia fiziologică, se poate aplica această formulă simplă:

$$\text{Volumul distribuţiei} = \frac{\text{Cantitatea injectată} - \text{cantitatea excretată}}{\text{Concentraţia lichidului de diluţie}}$$

O substanţă ideală pentru măsurarea lichidelor corpului cu ajutorul principiului diluţiei trebuie să îndeplinească următoarele condiţii: 1) să nu fie toxică; 2) să nu se formeze sau să se distrugă în corp; 3) să nu se combine cu alţi constituienţi ai organismului; 4) să nu se excrete în

timpul perioadei de distribuţie ; 5) să se distribuie rapid şi uniform prin spaţiul de măsurat ; 6) să rămînă în mod absolut în cadrul spaţiului de măsurat ; 7) să nu influenţeze distribuţia lichidelor din corp ; 8) să se poată determina precis şi cu uşurinţă.

Apa corporală totală. S-a încercat determinarea apei totale din organismele vii cu ajutorul diluţiei substanţelor care teoretic se distribuie rapid prin corp. Dintre substanţele întrebuinţate, putem enumera următoarele : ureea, tioureea, sulfanilamida, antipirina, oxidul de deuteriu (apa grea) şi oxidul de tritiu *.

Apa totală din corp a fost calculată şi prin determinarea greutăţii specifice a subiectului (procedeul imersiunii) ; această metodă a dat cifre de aceeaşi valoare ca şi cele obţinute prin metodele cu apă grea şi cu antipirină. Un rezumat al valorilor obţinute pentru apa totală din corp, în funcţie de vîrstă şi sex, este dat în tabelul 27.

Volumul lichidului extracelular. Măsurarea volumului lichidului extracelular a ridicat unele dificultăţi din cauza necesităţii unei distribuţii uniforme şi exclusiv extracelulare a substanţei indicatoare întrebuinţate. Nu s-a putut găsi încă nici o substanţă care să satisfacă complet toate cerinţele. Clorul, bromul, tiocianatul de sodiu şi izotopii radioactivi ai clorului, bromului şi sodiului, s-au dovedit necorespunzători, deoarece toate aceste

Tabelul 27

Apa corporală totală

Subiecţii	*Vîrsta*	*Apa totală din corp* ml/kg		*Apa totală din corp litri/m² suprafaţă corp*	
	limite	medie	limite	medie	limite
Copii	2—28 (zile)	767	718—830	12,1	9,8—13,8
	1—9 (luni)	626	530—708	12,9	11,3—14,6
	1— 9 (ani)	589	552—628	14,2	13,1—16,7
	Ani				
Bărbaţi adulţi	10,5—15,6	590	518—632	19,2	15,7—24,1
	17—34	611	533—703	23,3	21,2—26,1
	35—52	554	447—641	22,2	20,0—24,6
	57—86	543	478—628	20,8	19,7—22,5
Femei adulte	12—15	562	498—595	17,6	16,0—19,4
	20—31	512	456—599	18,0	15,3—20,0
	36—54	482	405—543	17,7	16,2—19,5
	60—82	462	420—534	17,1	16,1—18,2

După Edelmann şi colab. *Surg. Gynec. Obstet.*, 1952, *95* : 1.

* Ultimele două substanţe conţin izotopi de hidrogen care se schimbă cu atomii H din apa corpului şi cu atomii H de schimb din moleculele organice. Totuşi, întrucît la om aceşti atomi de H substituibili din moleculele organice au fost evaluaţi ca fiind corespunzători unei cantităţi echivalente de apă de numai 0,5—2,0% din greutatea corpului [41], acest factor nu exclude exactitatea determinărilor apei corporale prin utilizarea indicatorilor.

substanţe pătrund în unele celule [30]. Tiosulfatul şi radiosulfatul de sodiu şi hidraţii de carbon (zaharoza, manitolul şi mai ales inulina, dau probabil indicaţii mai precise asupra volumului lichidului extracelular, valorile obţinute cu ajutorul acestor substanţe fiind similare. Volumul indicat de aceste substanţe este foarte probabil ceva mai mic decît volumul real al lichidului extracelular total. În tabelul 28 sînt redate valorile obţinute pentru volumul lichidului extracelular. Distribuţia lichidelor corporale nu a fost cercetată în aceeaşi măsură la femei şi la bărbaţi. Din puţinele valori disponibile, s-ar părea că volumul lichidului extracelular în raport cu greutatea corpului este similar la ambele sexe. Aceasta sugerează că, avînd în vedere excluderea grăsimilor, femeile au un volum de lichid extracelular mai ridicat decît bărbaţii. Trebuie să menţionăm că volumul acestui compartiment lichidian este mai mare la copil decît la adult.

Volumul sîngelui şi volumul plasmei. După cum s-a arătat în capitolul al 23-lea, pentru determinarea volumului sanguin total *in vivo* s-au utilizat mai multe procedee. Valorile cele mai sigure se obţin prin determinarea directă simultană a volumului plasmatic şi a volumului celular cu ajutorul metodei diluţiei. La adult, valoarea medie a volumului sanguin total măsurat prin acest procedeu este de aproximativ 5,7 litri (limite: 4,09—7,76), ceea ce corespunde la o valoare medie de 7,7% din greutatea corpului [21]. Femeile adulte au probabil un volum sanguin mediu mai scăzut pe unitatea de greutate corporală decît bărbaţii adulţi, însă numărul redus de determinări simultane ale volumului plasmei şi globulelor roşii la femeile normale ne împiedică să conchidem în privinţa variaţiilor volumului sanguin total în raport cu sexul. Calcularea volumului sanguin total din volumul plasmei şi din valorile hematocritului dă medii mai scăzute pentru femei decît pentru bărbaţi, deoarece femeile prezintă valori mai mici ale hematocritului venos periferic, însă volumul plasmatic pe unitatea de greutate corporală nu diferă prea mult la bărbaţi şi la femei [20].

Tabelul 28

Distribuţia apei în organism

Spaţiul lichidian	*Bărbaţi adulţi (11—96 ani)*		*Femei adulte (12—94 ani)*		*Copii (1—9 luni)*	
	Valori exprimate în procente din greutatea corporală					
	Medie	Limite	Medie	Limite	Medie	Limite
Apa corporală totală	58[a]	44,7—70,2	49[a]	39,3—59,9	61[b]	52,0—72,5
Lichidul extracelular	17,5[c]	14,0—19,7	17,5[d]	15,3—21,0	26,7[b]	21,0—33,0
Plasma	4,3[e]	3,5— 5,7	4,2[e]	2,7— 5,2	5,8[b]	4,9— 6,8
Lichidul interstiţial	13,2[f]	11,5—14,0	13,3[f]	12,6—15,8	20,2[f]	16,1—26,2
Lichidul intracelular	40,6[e]	34,7—48,0	31,5[g]	26,7—44,1	35[b]	21,1—45,9

a = calculat din literatură; b = după Katcher şi colab., *J. clin. Invest.*, 1953, *32*: 1 013; c = după Deane, *J. clin. Invest.* 1951, *30*: 1 469; d = după Edelman şi colab., *Science*, 1952, *115:* 447; e = după Gibson şi Evans, *J. clin. Invest.*, 1937, *16*: 317; f = diferenţa dintre valorile precedente ale lichidului extracelular şi ale volumului plasmatic. Trebuie să menţionăm că valoarea reală trebuie să fie ceva mai scăzută din pricina spaţiului „restrîns"; g = diferenţa dintre valorile precedente ale apei corporale totale şi ale lichidului extracelular.

Valorile medii şi limitele volumului plasmatic la bărbaţi, femei şi copii sînt redate în tabelul 28. Valorile medii similare pentru bărbaţii şi femeile adulte sugerează un procentaj mai ridicat la femei, făcînd calculul după excluderea grăsimii. Copiii au un procentaj pe unitatea de greutate corporală mai ridicat decît adulţii.

Volumul lichidului intracelular. Volumul lichidului intracelular nu poate fi determinat direct prin metoda diluţiei. Valoarea lui este determinată prin calcularea diferenţei între apa corporală totală şi apa extracelulară, determinate simultan. Prin urmare, precizia determinării lichidului intracelular depinde în primul rînd de exactitatea măsurării lichidului extracelular. Cifrele astfel calculate şi exprimate în tabelul 28 trebuie să fie ceva mai ridicate decît volumul real al lichidului intracelular.

Aspecte de dinamică ale lichidelor corpului

Aportul de lichide. Volumul total al lichidelor din corp se menţine prin echilibrarea aportului general cu eliminarea generală de apă. Necesitatea de a face să crească sau să descrească una sau cealaltă din aceste două activităţi este sesizată de zonele specializate din sistemul nervos central, zone care sînt sensibile la modificările presiunii osmotice din plasmă (capitolul al 10-lea). Setea şi rolul ei în reglarea aportului de apă sînt discutate în capitolul al 16-lea.

Absorbţia lichidelor. Practic, stomacul nu absoarbe apă; mucoasa intestinală absoarbe nu numai apa şi electroliţii ingeraţi, dar şi cea mai mare parte a secreţiilor digestive, al căror volum se urcă la mai mult de 6 litri în 24 de ore. Se poate deduce că orice perturbare a acestui proces de reabsorbţie, ca în diaree sau vărsături, poate să ducă rapid la o stare de deshidratare. Cercetările efectuate cu radioizotopi indicatori [3] au arătat că atît apa, cît şi electroliţii traversează permanent peretele intestinal în ambele direcţii, adică din lumenul intestinal spre torentul sanguin şi invers. În consecinţă, transferul net al fiecărei componente lichidiene este suma algebrică a fluxurilor opuse ce traversează epiteliul intestinal. Viteza de transfer al apei din intestine în sînge (calculată din viteza de dispariţie a oxidului de deuteriu) şi transferul net al apei (măsurat prin modificările de volum) sînt puternic influenţate de activitatea osmotică a lichidului din intestin, în timp ce viteza de deplasare a apei în intestine nu este influenţată de concentraţia osmotică a lichidului intestinal. Astfel se observă o absorbţie mai rapidă din soluţiile diluate decît din soluţiile izotonice; în cazul soluţiilor intens hipertonice transferul apei se face în spre lumenul intestinal. Cînd în ansele intestinale se instilează soluţii de clorură de sodiu de concentraţii diferite, se observă o tendinţă generală a lichidului de a deveni izoosmotic cu plasma. Experienţele pe şobolani au demonstrat că apa ingerată este rapid absorbită în cincimea superioară a intestinului subţire şi că lichidul intestinal a devenit izotonic cu plasma aproximativ la sfîrşitul cincimei superioare. Influenţa factorilor hidrostatici asupra reabsorbţiei intestinale a apei este demonstrată prin constatarea făcută la cîine că reabsorbţia maximă a apei în intestine se produce la o presiune hidrostatică optimă de aproximativ 20 cm soluţie salină. Factorii circulatori influenţează de asemenea reabsorbţia intestinală a apei. Congestia moderată a venelor şi limfaticelor mezenterice are ca rezultat o scădere a

gradului de reabsorbţie a soluţiei saline izotonice la nivelul anselor intestinale.

Schimbul între lichidul intravascular şi lichidul interstiţial. *Schimbul de apă.* Schimbul de apă între lichidul intravascular şi cel interstiţial prin pereţii capilarelor este permanent. Acest schimb lichidian depinde de procesele fizice (filtrarea şi difuziunea), cărora li se opune presiunea coloidosmotică a sîngelui ; el nu se face prin procese active de transport. Factorii hidrodinamici ai filtrării au fost puşi în evidenţă de către Starling şi au fost deja discutaţi pe scurt. Principiul lui fundamental este că debitul

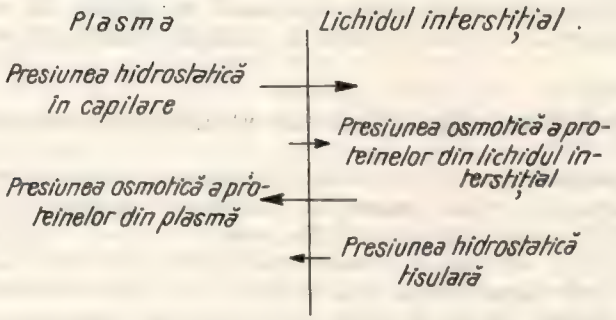


Fig. 517. — Forţele care determină distribuţia lichidului între plasmă şi spaţiile interstiţiale.

net de apă între plasmă şi lichidul interstiţial este o consecinţă a presiunii hidrostatice nete, care tinde să producă o filtrare a apei în afară, şi a forţei osmotice nete, care tinde să producă o filtrare din afară înăuntru (fig. 517). Presiunea hidrostatică netă rezultă din diferenţa între presiunea sîngelui capilar şi presiunea interstiţială sau tisulară. În măsura în care proteinele par să fie singurele substanţe dizolvate în plasmă care nu difuzează liber prin membranele capilare (deşi unele proteine scapă din capilare, mai ales la nivelul viscerelor), transferul osmotic al apei prin peretele capilar este controlat de presiunea coloidosmotică (oncotică) menţinută de constituenţii proteici ai plasmei.

Concepţiile moderne asupra circulaţiei capilare[5, 15] sînt exprimate în această schemă. Deşi în capitolul al 34-lea am redat problema complet, trebuie să subliniem aici că fiecare pat capilar este format dintr-un „canal preferenţial" (metarteriolă), care merge de la o arteriolă terminală la o venulă, cu un flux sanguin aproape continuu, lipsit de pulsaţii, şi dintr-o reţea de „capilare adevărate" ce se ramifică din metarteriolă şi drenează în venula colectoare. Capilarele adevărate au un debit sanguin intermitent, asincron, din cauză că sfincterele precapilare se contractă ritmic la nivelul joncţiunii lor cu metarteriola. Presiunea hidrostatică în canalul preferenţial rămîne relativ ridicată, înlesnind astfel filtrarea permanentă spre exterior. Pe de altă parte, în capilarele adevărate, presiunea hidrostatică este supusă variaţiilor periodice care permit presiunii coloidosmotice din interiorul capilarelor să predomine în mod intermitent, favorizînd astfel filtrarea în interior a lichidului în timpul acestor perioade. Apoi, suprafaţa totală pentru filtrarea internă şi externă este reglată de contracţia şi relaxarea sfincterelor precapilare în conformitate cu nevoile funcţionale ale ţesutu-

rilor. Astfel, o creştere, fie a numărului de sfincter contractate, fie a duratei perioadei contractile, va favoriza creşterea filtraţiei spre interior. Invers, reducerea acestei activităţi ritmice va înlesni filtrarea în afară (fig. 518).

Schimbul net de apă între plasmă şi spaţiul interstiţial poate fi influenţat de activitatea vasomotorie a arteriolelor, de întoarcerea venoasă şi de presiunea interstiţială. În general, constricţia arterială face să descrească presiunea capilară, iar dilatarea arteriolară o măreşte. Urmează că modificările vasomotorii ale arteriolelor pot perturba echilibrul între fil-

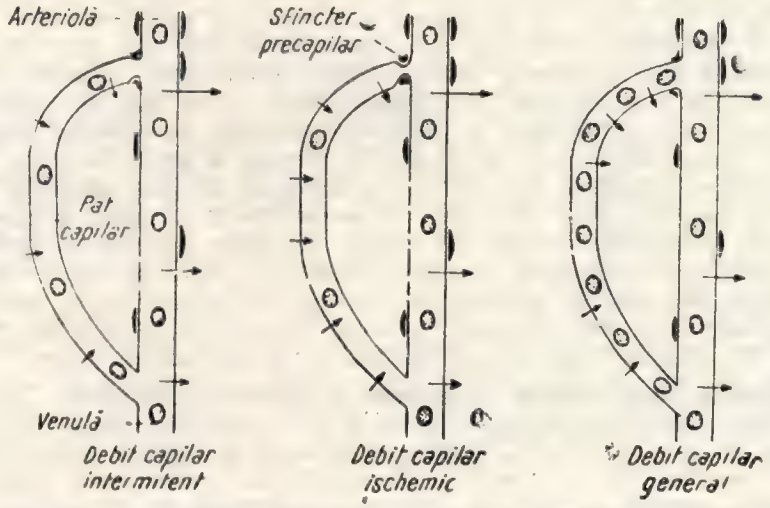


Fig. 518. — Variaţiile schimbului de lichide la nivelul capilarelor, produse de modificările activităţii contractile a sfincterelor precapilare. (După Zweifach, *Basic mechanisms in peripheral vascular homeostasis*. Trans. Third Conference, New York, Josiah Macy, Jr. Foundation, 1950).

trarea spre exterior şi cea spre interior, fără să modifice în mod necesar suprafaţa de filtrare. În mod similar, debitul sîngelui venos poate influenţa circulaţia şi presiunea din capilare. Condiţiile patologice care jenează întoarcerea venoasă liberă, fac să crească presiunea capilară, înlesnind astfel filtrarea extravasculară. Presiunea interstiţială îşi exercită acţiunea opunîndu-se ieşirii lichidului din capilare; cu cît presiunea este mai ridicată, cu atît filtrarea spre exterior este mai mică, şi invers. Presiunea interstiţială depinde de cantitatea de lichid, de volumul spaţiului disponibil şi de elasticitatea peretelui limitant; de exemplu, presiunea interstiţială este mai ridicată în muşchii cu teci fasciale strîmte; ea creşte în mod remarcabil cînd congestia venoasă destinde venele. Diferenţele regionale ale presiunii interstiţiale pot explica tendinţa lichidului de edem de a se acumula iniţial în locurile care se destind mai mult, ca de exemplu în ţesutul subcutanat al pleoapelor şi scrotului, pe cînd în muşchi lichidul se acumulează mai puţin frecvent. În acelaşi mod, pierderea elasticităţii normale a ţesuturilor, aşa cum se observă după o pierdere excesivă în greutate, favorizează acumularea lichidului de edem.

Deoarece presiunea coloidosmotică a plasmei se opune intens forţei hidrostatice efective, este de presupus că o scădere a conţinutului plasmatic în proteine (hipoproteinemia) poate duce la acumularea lichidului interstiţial (edem).

Schimbul de substanţe solvite. Schimbul rapid al substanţelor plasmatice solvite prin pereţii capilarelor pare să se producă mai ales prin difuziune. S-a considerat [37] că întreaga suprafaţă a peretelui capilar este utilizabilă pentru difuziunea moleculelor liposolubile (O_2 şi CO_2), pe cînd aria de difuziune a apei şi moleculelor insolubile în grăsimi (clorura de sodiu, ureea şi glucoza) reprezintă numai 0,2% din suprafaţa totală a peretelui capilar. Această arie poate fi limitată la spaţiile intercelulare. S-a elaborat o concepţie cu privire la difuziunea limitată prin pori pentru a explica faptul că moleculele insolubile în grăsimi difuzează mai lent decît s-ar putea deduce din difuziunea liberă. Gradul aşa-numitei „cerneri" moleculare (proporţia concentraţiei din filtrat a unui solvat faţă de concentraţia din filtrant) pare să depindă de mărimea moleculei, de mărimea porilor şi, în cazul moleculelor mari, de gradul de filtrare a apei. Conform acestei teorii, mărimea eficientă a porilor din peretele capilar este suficientă pentru a permite trecerea chiar şi a unor molecule destul de mari ca acelea ale proteinelor plasmatice. Totuşi, în limitele fiziologice ale valorii filtrării, se produce un grad ridicat de „cernere" moleculară care va scădea în cazul unor valori anormal de scăzute ale filtrării. Pe de altă parte, moleculele mici, ca ureea, nu sînt „cernute" în cazul valorilor fiziologice ale filtrării, dar vor fi „cernute" dacă gradul filtrării va fi suficient de mare.

Schimbul între lichidul intracelular şi lichidul extracelular. *Transferul apei.* Între compartimentul extracelular şi cel intracelular are loc un schimb continuu de apă. Difuziunea, forţele osmotice şi activitatea metabolică din anumite ţesuturi sînt procesele fundamentale care controlează acest transfer al apei. Analiza curbelor de difuziune a oxidului de deuteriu arată că proporţia schimbului de apă între sînge şi ţesuturi variază de la un ţesut la altul [13]. Eritrocitul schimbă apa cel mai rapid. Organele interne ca ficatul, stomacul şi creierul (scoarţa cerebrală) schimbă de asemenea apa în mod rapid, pe cînd ţesuturile de susţinere ca muşchiul scheletal şi osul schimbă apa într-un grad mai redus. Transferul net al apei prin membrana celulară este determinat de presiunea osmotică efectivă dinăuntrul şi din afara membranei. O creştere a presiunii osmotice a lichidului extracelular va provoca ieşirea apei din celule; invers, o diminuare a presiunii osmotice a lichidului extracelular va provoca intrarea apei în celule. La fel, creşterea sau scăderea presiunii osmotice a lichidului intracelular va dirija transferul apei spre celule sau din celule. Întrucît presiunea osmotică efectivă a fazei extracelulare a lichidului depinde aproape în întregime de conţinutul său în sodiu, importanţa preponderentă a acestui ion în distribuţia lichidului din corp devine evidentă.

Deşi în tot corpul pare să predomine echilibrul osmotic perfect, unele dovezi indică devierile de la egalitatea osmotică dintre plasmă şi unele ţesuturi. Metoda determinării punctului de congelare (procedeul crioscopic) evidenţiază faptul că masa hematiilor este izoosmotică cu plasma şi că creierul şi muşchiul scheletal au o osmolaritate numai cu 5—10% mai mare decît a plasmei. Pe de altă parte, organele secretorii (ficatul, pancreasul, rinichiul, stomacul şi intestinul) prezintă un grad ridicat de hipertonicitate. Activitatea osmotică a ficatului şi rinichiului, măsurată cu ajutorul crioscopiei, atinge valori de 438 mosm/litru în timp ce activitatea osmotică a plasmei este de 295 mosm/litru[4]. Mai

mult încă, soluţiile de clorură de sodiu — pentru a fi izotonice cu celulele parenchimatoase ale ficatului — trebuie să aibă o concentraţie molară de două ori mai mare faţă de concentraţia molară a clorurii de sodiu din serul sanguin. Diferenţe similare au fost găsite şi pentru ţesutul pancreatic. Scăderea metabolismului celular al acestor ţesuturi „hipertonice", prin agenţi toxici sau prin anoxie, diminuă activitatea lor osmotică. Pe baza acestor constatări, Robinson [42] a presupus existenţa unui proces continuu de eliminare activă a apei din aceste celule. Acest proces activ ar necesita un consum de energie, provenită din metabolismul celular, şi ar menţine un echilibru dinamic constant între acele faze care au presiuni osmotice diferite.

Repartiţia apei între spaţiile extracelulare şi intracelulare este influenţată şi de hormonii corticosuprarenali, care reglează metabolismul electrolitic, însă nu există certitudinea că aceşti hormoni influenţează direct schimbul apei. În timpul insuficienţei suprarenale, volumul spaţiului extracelular descreşte iar cel al spaţiului intracelular creşte înainte de a se produce vreo scădere a concentraţiei sodiului din plasmă [19]. Invers, acetatul de dezoxicorticosteron (DOCA) produce o reducere a spaţiilor intracelulare şi o creştere a spaţiilor extracelulare înainte ca sodiul din plasmă să crească. Cortizonul şi hormonul adrenocorticotrop (ACTH) provoacă o deplasare trecătoare a apei în compartimentul extracelular cu creştere simultană a sodiului extracelular total şi a clorului extracelular total, dar fără vreo modificare a concentraţiei sodiului din plasmă [29]. Extractul corticosuprarenal produce o mărire a spaţiului intracelular fără modificarea volumului lichidului extracelular. În ciuda acestor modificări importante ale volumului lichidului extracelular, volumul plasmei se modifică puţin în insuficienţa suprarenală uşoară sau în timpul administrării de hormoni corticosuprarenali. Această observaţie arată că volumul plasmei nu este un indice sensibil al modificărilor de volum ale lichidului extracelular.

Transferul substanţelor solvite. După cum s-a arătat anterior, concentraţia solvaţilor în lichidele intra- şi extracelular este diferită. Proteinele nu trec ca atare prin membranele celulare dar celelalte componente celulare sînt în schimb continuu. Aşa cum s-a discutat în capitolul 1, mecanismele generale sînt [46, 47]: 1) difuziunea simplă, trecerea prin membrană fiind în acest caz o funcţie a potenţialelor electric şi/sau chimic de fiecare parte a membranei şi 2) transportul activ care implică consum de energie şi permite transferul unei substanţe împotriva unui gradient electrochimic. Solvaţii organici cu greutate moleculară mică, cum sînt ureea, creatinina şi acizii organici, par să traverseze liber majoritatea membranelor celulare prin simplă difuziune şi contribuie probabil puţin la schimbul fizic de apă prin membranele celulare. Ionii, în special cei de sodiu şi de potasiu, trec mai lent între compartimentele intra- şi extracelular decît între lichidele intravascular şi interstiţial. Ionii de sodiu, calciu şi magneziu sînt eliminaţi activ din celule cu menţinerea unei activităţi electrochimice intracelulare mai scăzute, iar potasiul este transportat în celule, cel puţin în nervi, muşchiul scheletal şi muşchiul cardiac (capitolul 1).

Transferul ionilor între lichidele intra- şi extracelular şi compoziţia ionică a lichidului celular sînt strîns legate de echilibrul acidobazic. Cercetările lui Darrow [9] şi Cooke [7] au arătat că, în perturbările metabolice, există o corelaţie reciprocă între schimburile de sodiu şi de potasiu intracelular. Darrow a atribuit aceste schimburi de sodiu şi de potasiu din

mușchi concentrației serice a bicarbonatului, dar ulterior Cooke și colab. [6] au demonstrat că compoziția intracelulară a electroliților se află în legătură mai degrabă cu pH extracelular. Cînd pH este modificat prin acidoză sau alcaloză respiratorie, modificările concentrației serice a bicarbonatului sînt exact inverse decît acelea observate în acidozele și alcalozele metabolice, dar modificările concentrației sodiului intracelular sînt identice. Calculele făcute de Singer și colab. [45] prin cercetări pe om concordă cu acelea făcute de Cooke și colab. pe șobolani și arată că perturbările respiratorii ale pH diferă de perturbările metabolice prin aceea că potasiul intracelular este mai puțin influențat, sau chiar de loc. S-a presupus că în timpul producerii alcalozei prin deficiență de potasiu trebuie să se schimbe trei ioni de potasiu care părăsesc celula cu doi ioni de sodiu și un ion de hidrogen care intră în celule. Revenirea la normal din această alcaloză după administrarea de săruri de potasiu se explică în mod similar prin schimbul proporțional a trei ioni de potasiu care pătrund în celulă cu doi ioni de sodiu și unul de hidrogen care părăsesc celula. Hidrogenul, prin combinarea cu bicarbonatul din lichidul extracelular, formează bioxid de carbon și apă. Aceasta ar explica scăderea concentrației ridicate a bicarbonatului din plasmă.

Rolul plămînilor, rinichilor și proteinelor sanguine în menținerea pH sanguin a fost recunoscut de cîtva timp, fiind tratat fiecare în capitolul corespunzător. Migrările ionilor între compartimentele corpului sînt de asemenea importante pentru activitatea tampon a sîngelui [3]. După administrarea intravenoasă de bicarbonat de sodiu la animalele nefrectomizate, totalitatea ionilor de sodiu rămîne în spațiul de inulină * pe cînd o treime din ionii de bicarbonat dispare, iar în spațiul de inulină intră o cantitate echivalentă de ioni de clor. În același fel, după introducerea de acid clorhidric sînt transferate în spațiul de inulină o cantitate considerabilă de sodiu și o cantitate mai mică de potasiu. S-a calculat că aproximativ 1/4—1/3 din acidul clorhidric introdus era neutralizat de bicarbonatul preexistent în lichidul extracelular, iar 2/3—3/4 din acid erau neutralizate de o bază venită din altă parte în spațiul de inulină. Deși nu este posibil să se determine în aceste experiențe cîți din ionii transferați provin din spațiul intracelular și cîți provin din alte depozite ale corpului, este evident că mecanismele homeostatice din interiorul compartimentelor corpului acționează pentru a proteja constanța pH-ului mediului intern.

Deplasările nete ale potasiului sînt de asemenea strîns legate de activitatea celulară. În timpul glicogenezei, intră în celule 0,35 mM. de potasiu/gram de glicogen. Depozitarea azotului pare de asemenea că necesită o creștere a potasiului intracelular. Pe de altă parte, catabolismul celular eliberează potasiul, iar stările de anoxie sînt însoțite de înlocuirea potasiului celular prin sodiu. Potasiul se deplasează de asemenea în afara celulei în timpul deshidratării. Sub acțiunea extractului corticosuprarenal, a hormonului adrenocorticotrop (ACTH) și a acetatului de dezoxicorticosteron (DOCA), potasiul din mușchi scade. Această modificare a metabolismului electroliților din țesuturi are loc chiar și în absența rinichilor și indică existența unei acțiuni a hormonilor corticosuprarenali, independentă de efectul bine cunoscut al acestor hormoni asupra excreției renale a electroliților [50]. Deficitul alimentar de magneziu se asociază cu o diminuare im-

* Volumul lichidului din corp, exclusiv lichidul intracelular.

portantă a concentrației intracelulare a potasiului, chiar în cazul unei ingestii abundente de potasiu [8].

Eliminarea lichidelor. Lichidele se pierd permanent din corp pe diferite căi — rinichi, suprafața corpului, membranele alveolelor pulmonare și glandele sudoripare. Cea mai mare parte a acestei pierderi de lichide este „obligatorie", fiind determinată de forțele osmotice renale și de evaporarea cutanată, pulmonară și orală. Pierderea „variabilă" sau „facultativă" de lichide depinde de excreția apei prin epiteliile renale și glandulare. Numai eliminarea renală este dirijată în sensul reglării echilibrului hidric din corp, întrucît secrețiile glandulare deservesc alte funcțiuni.

Rinichiul ajută la menținerea constanței osmolarității și a volumului lichidelor din corp prin eliminarea sau păstrarea apei și a sodiului. Aceste funcțiuni sînt reglate prin două sisteme neurohormonale independente, „sistemul antidiuretic" și sistemul „antinatriuretic".

Sistemul antidiuretic reglează excreția apei osmotic libere, a cărei creștere sau diminuare se numesc „diureză" și respectiv „antidiureză". S-a arătat deja că excreția renală a apei fără sarcină osmotică depinde de acțiunea hormonului antidiuretic (ADH) asupra tubului renal a cărui permeabilitate osmotică o mărește, favorizînd transferul apei din filtratul glomerular spre sînge (capitolele al 10-lea și al 39-lea). Secreția de ADH este reglată de sistemul supraopticohipofizar care este sensibil la osmolaritatea lichidului extracelular. Hipotonia lichidului extracelular reduce cuantumul secreției de ADH, permițînd astfel excreția unui volum mare de urină „diluată". Pe de altă parte, hipertonia lichidului extracelular mărește secreția de ADH, iar aceasta duce la reținerea apei prin excreția unei cantități reduse de urină „concentrată". Pe această cale, prin creșterea sau diminuarea excreției apei osmotic libere, sistemul antidiuretic tinde să mențină osmolaritatea lichidelor corpului în cadrul unor limite restrînse.

S-a presupus că activitatea sistemului supraopticohipofizar depinde nu numai de osmolaritatea plasmei dar și de volumul lichidelor din corp. Reducerea izoosmotică a volumului lichidului extracelular face să crească titrul ADH în sînge, iar creșterea izoosmotică a aceluiași volum face să scadă titrul ADH. Din nefericire, metodele de titrare ale ADH sînt îndoielnice. Reducerea izoosmotică a volumului lichidian extracelular duce la oligurie iar creșterea lui similară duce la diureză. Nu este în întregime clarificat dacă aceste modificări depind de perturbările secreției de ADH sau de modificările hemodinamice care au ca rezultat variații ale gradului de filtrare glomerulară.

Receptorii care pot semnaliza volumul plasmei au fost descriși de către Paintal [36]. Ei sînt situați în atriul drept și sînt inervați de fibrele aferente ale vagului; modul lor de descărcare este sincronizat cu diastola atrială, cînd atriul este destins și se umple cu sînge. Distensia artificială a atriului intensifică descărcarea. Distensia atriului drept are de asemenea ca rezultat creșterea diurezei [25] care este inhibată prin blocarea vagului [25]. Interpretarea datelor acestor experiențe s-a făcut în sensul că descărcarea receptorilor atriali, care se mărește prin creșterea volumului plasmei, inhibă sistemul hipotalamohipofizar, diminuînd astfel secreția de ADH și provocînd diureza. Reducerea volumului plasmei prin diminuarea descărcării receptorilor, produce efectul opus.

Un fenomen interesant care atrage atenția asupra proceselor inhibitoare din sistemul antidiuretic este diureza produsă de serul fiziologic, la persoa-

nele hidratate în prealabil. Deşi introducerea a 3 litri de ser fiziologic nu a produs modificări importante ale debitului urinar la subiecţii care nu primiseră lichide în timpul celor 13—17 ore precedente, introducerea acestei cantităţi a provocat *diureză maximă* la subiecţii care ingeraseră 2 litri de apă cu 8—13 ore înainte de administrarea soluţiei saline [27]. Efectul diuretic maxim s-a observat la 8 ore după prehidratare, adică, la 4—5 ore după ce cea mai mare parte din apa de prehidratare fusese excretată. Faptul că răspunsul diuretic nu a provenit din persistenţa excesului de apă mai este susţinut şi de existenţa unei diureze mai puţin abundente obţinute cînd intervalul dintre prehidratare şi administrarea soluţiei saline a fost mai scurt decît 8 ore. Dacă administrarea s-a făcut la mai mult de 13 ore după prehidratare, diureza nu s-a produs.

Mecanismul sistemului antinatriuretic este încă şi mai puţin cunoscut. Opinia generală în momentul de faţă este că reabsorbţia sodiului este cel puţin parţial reglată de către hormonul corticosuprarenal — aldosteronul (vezi capitolul al 39-lea). Secreţia aldosteronului pare să fie în mare măsură independentă de reglarea hipofizară, dar poate fi reglată de agentul neurohumoral glomerulotropina (vezi capitolul al 10-lea). Excreţia scăzută de sodiu poate fi determinată şi de o serie de proceduri experimentale, ca hemoragia [22, 31, 35], ocluzia venoasă prin garouri aplicate în jurul membrelor [18, 49], ocluzia parţială a venei cave [16] şi trecerea de la poziţia de decubit la cea ortostatică [23, 38]. În alte experienţe s-a constatat că aceleaşi procedee determină creşterea nivelului aldosteronului din plasmă [10, 17, 34]. Deoarece aceste procedee au în general tendinţa de a diminua volumul diastolic al atriului drept şi de a reduce astfel stimulul ce merge la receptorii atriali, s-a presupus că aceşti receptori fac parte din segmentul aferent al unui mecanism de reglare ce inhibă secreţia de aldosteron. Distensia experimentală directă a atriului drept, prin tracţiunea exercitată asupra suturilor situate la nivelul peretelui atrial şi aduse pînă la exteriorul toracelui, a redus secreţia aldosteronului cu 50% [32].

Corelaţia între volumul plasmatic şi secreţia de aldosteron nu este, totuşi, absolută. De exemplu, reducerea volumului plasmei prin deshidratare nu perturbă secreţia de aldosteron, presupunînd că aportul de sodiu rămîne normal [1], dar reducerea similară a volumului plasmei la subiecţii cu carenţă de sare are ca rezultat creşterea aşteptată a secreţiei aldosteronului. Din acest motiv, s-a presupus că nivelul sodiului din plasmă joacă un rol în reglarea secreţiei de aldosteron, deşi mecanismul este neclar.

Pierderea insensibilă de apă. În afară de transpiraţie, apa se pierde continuu evaporîndu-se prin piele şi plămîni. Spre deosebire de transpiraţie, această pierdere nu este observată — ea este „insensibilă". Această evaporare este răspunzătoare pentru eliminarea a circa 25% din producţia metabolică de căldură (în repaus şi într-un mediu cu umiditate moderată şi sub 88° F sau 31°C). Această apă nu conţine substanţe solvite. Vaporii de apă ce se găsesc în aerul expirat după inhalarea de aer uscat indică un transfer al apei din lichidele corpului prin membranele alveolare. O asemenea pierdere insensibilă de apă prin plămîni este influenţată în mod natural de modificările ventilaţiei pulmonare. Pierderea insensibilă de apă din piele nu este un proces secretor activ, aşa cum este transpiraţia, ci este dirijată de factori fizici, cum ar fi presiunea vaporilor din mediul extern şi intern, temperatura aerului şi a pielii şi mişcarea aerului. Ea se produce prin difuziunea prin straturile keratinizate ale pielii, şi, în condiţii de repaus la temperaturi sub 88°F (31°C), corespunde la aproape întreaga evaporare din piele. Studii diferite arată că apa trece de asemenea în corp prin piele şi plămîni.

Transpirația. Transpirația este un proces secretor activ corelat mai ales cu termoreglarea. Astfel, deși transpirația interesează atît sarea, cît și apa din lichidele corpului, ea nu este direct implicată în reglarea lichidelor. Cele mai multe glande sudoripare sînt activate cînd crește nevoia de a pierde căldură așa cum se întîmplă în efort sau în cazul unei temperaturi ridicate a mediului. Au fost comunicate valori de transpirație de 60—70 ml/minut pentru perioade scurte (30 minute); de 500—1 500 ml/oră pentru cîteva ore. Totuși, gradul ridicat de transpirație nu se menține multă vreme, apărînd o diminuare chiar dacă apa pierdută este înlocuită prin ingerare [28]. Transpirația scade cînd se ingeră [26] sau se injectează [28] sare mai multă decît se pierde. În mod similar, transpirația poate fi redusă în deshidratarea gravă [28], deși deficiența moderată de apă nu influențează gradul de transpirație.

Concentrația solvatelor din sudoare diferă de aceea din lichidul interstițial, și, mai mult încă, concentrațiile solvatelor din sudoare variază intens în diferitele zone ale corpului. Clorura de sodiu se găsește în concentrații mai scăzute în sudoare decît în plasmă, în timp ce concentrația potasiului este de obicei mai ridicată. Fapt important este că în ciuda mecanismului de păstrare a sodiului, transpirația excesivă poate determina o pierdere primejdioasă de sodiu.

Alte căi de excreție a lichidelor. O cantitate mică de apă se excretă o dată cu materiile fecale (aproximativ 100—200 ml/zi) și cu produsele de secreție glandulară, ca de exemplu secreția salivară, lacrimală și genitală. În timpul lactației, apa se poate pierde prin glandele mamare.

Balanța lichidiană normală și patologică

Balanța lichidiană normală. În ciuda variațiilor mari ale aportului și ale eliminării zilnice de apă, volumul total de lichid din corp rămîne foarte constant. La adult, în condiții normale și pentru perioade mari de timp, aportul total trebuie în mod necesar să fie egal cu eliminarea totală. Cele cîteva surse ale aportului de apă sînt: 1) apa ingerată peroral; 2) apa din alimente; 3) apa ce provine din oxidarea alimentelor. În plus, apa se poate forma prin polimerizare în cursul proceselor metabolice. Conținutul în apă al hranei contribuie în proporție considerabilă — mai mult decît s-ar crede adeseori. Carnea conține 70% apă, iar anumite legume și fructe reprezintă aproape 100% apă. Valorile medii zilnice pentru cantitățile de apă introduse în corp și excretate pe diferite căi sînt date în tabelul 29.

Tabelul 29

Echilibrul mediu zilnic al apei

Aportul de apă (aproximativ)		*Excreția de apă (aproximativă)*	
Apa ingerată	1 200 ml	Urina	1 400 ml
Conținutul în apă al alimentelor	1 000 ml	Pierderea insensibilă de apă	900 ml
Apa de oxidare	300 ml	Scaune	200 ml
	2 500 ml		2 500 ml

Necesitatea aportului de apă merge în general paralel cu metabolismul energetic, şi a fost evaluată ca fiind de aproximativ 1 ml de apă/calorie. Fluctuaţiile volumului total al lichidelor din corp produse de pierderea de apă şi de înlocuirea ei interesează în special lichidul extracelular. Primenirea totală a apei se realizează într-un procentaj mai mare pentru volumul lichidului extracelular al copiilor decît al adulţilor. Ca urmare, în copilărie, orice pierdere excesivă de lichid (diaree sau vărsături) duce la perturbări grave mai rapid decît la adult. Modificările zilnice ale conţinutului total de apă din corp sînt oglindite de modificările greutăţii corporale. Acest fapt se utilizează pentru aprecierea clinică a balanţei apei. Pentru determinările modificărilor apei din corp s-a propus următoarea formulă, pe baza cantităţilor de substanţe solide ingerate şi excretate şi a particularităţilor metabolice ale regimului [40]:

Balanţa apei = echilibrul ponderal + substanţele solide + alimentele arse.

Modificările balanţei lichidiene. Perturbările metabolismului apei şi electroliţilor implică modificări ale volumului, distribuţiei, şi / sau compoziţiei lichidelor corpului. Cauzele lor sînt multiple dar sînt în general legate de imposibilitatea de a menţine un raport normal între aport şi eliminare, de deficienţa mecanismelor ce reglează distribuţia internă, sau de ambele. Tipurile de perturbare, caracteristicile fiecărui tip şi mecanismele homeostatice care în mod normal tind să restabilească echilibrul pierdut sînt reprezentate în figura 519. Cauzele primare sînt expuse în text.

Reducerea hipotonă a volumului (fig. 519 *a*). Diminuarea volumului lichidian asociată cu o tonicitate scăzută este de regulă consecinţa pierderii sodiului, cauzată mai degrabă printr-o pierdere anormală a sodiului decît prin aport insuficient [2]. Acest lucru este real deoarece mecanismele conservării sodiului sînt foarte eficiente atunci cînd ele acţionează în mod normal. Pierderea excesivă de sodiu poate să se producă prin tractul gastrointestinal, prin rinichi sau prin glandele sudoripare. Pierderea secreţiilor gastrointestinale prin vărsături, diaree sau printr-o fistulă externă este cauza clinică cea mai comună a pierderii sodiului. Riscul pierderii sodiului pe această cale este grav deoarece sodiul conţinut în diversele secreţii gastrointestinale din cursul unei zile reprezintă aproximativ 1/3 din sodiul total de schimb din corp. Lipsa de sodiu consecutivă excreţiei urinare excesive rezultă din reabsorbţia tubulară scăzută mai degrabă decît din filtraţia glomerulară crescută. Pierderea de sodiu este însoţită de pierdere de apă, iar ca urmare volumul lichidului extracelular este redus. Scăderea iniţială a concentraţiei sodiului din lichidul extracelular face să descrească secreţia de hormon antidiuretic, ceea ce contribuie la creşterea excreţiei renale de apă. Concomitent, o deplasare a apei spre compartimentul lichidului intracelular reduce în continuare volumul lichidului extracelular. Această reducere a volumului lichidului extracelular poate fi asociată cu un debit cardiac scăzut şi cu un tablou clinic de insuficienţă circulatorie periferică. Totuşi, colapsul circulator nu pare să fie în legătură cu scăderea volumului plasmatic, deoarece reducerea debitului cardiac şi a presiunii sanguine se pot produce în mod brusc înainte ca volumul plasmei să scadă [15]. În fazele tardive ale acestui sindrom, reducerea importantă a volumului lichidului extracelular are drept consecinţă reducerea excreţiei de apă datorită atît diminuării filtrării glomerulare, cît şi activării mecanis-

mului antidiuretic hormonal. În ceea ce privește excreția sodiului, atît scăderea presiunii osmotice efective, cît și reducerea volumului lichidului extracelular au ca urmare o scădere a excreției renale a sării cînd mecanismul homeostatic de reglare a sodiului este nealterat.

Reducerea izotonă a volumului (fig. 519 *b*). Această stare se constată ori de cîte ori apa se pierde proporțional cu sodiul, ca în hemoragie sau în

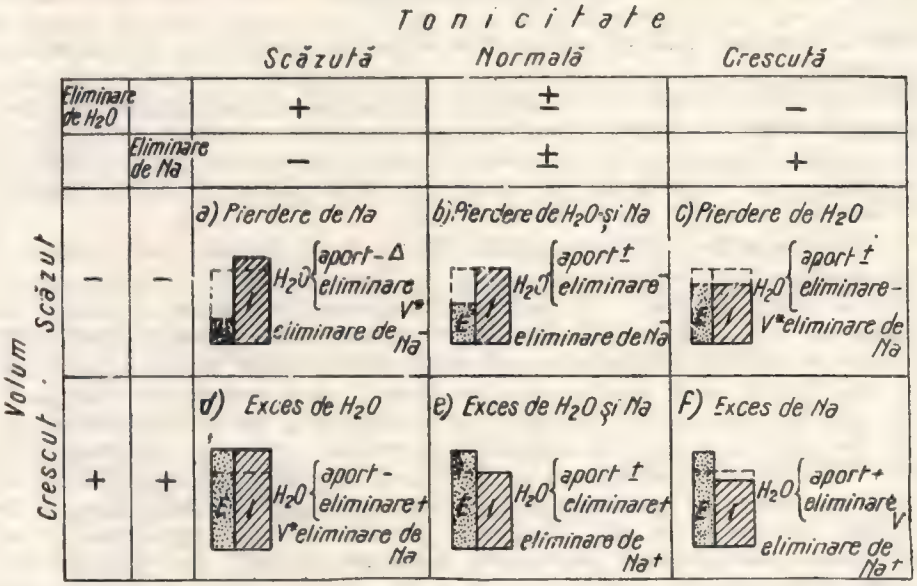


Fig. 519. — Perturbările inițiale ale apei și/sau electroliților asociate cu modificări ale volumului lichidian din corp și ale tonicității, constatate în diferite stări clinice și experimentale. Modificările eliminării apei și sodiului, care provin fie din modificarea tonicității fie din a volumului, sînt reprezentate în mod corespunzător pe abscise și ordonate. Sînt indicate efectele nete asupra balanței apei și balanței sodiului și asupra redistribuirii apei între compartimentele extra- și intracelular în fiecare din stările exemplificate. Conturul punctat reprezintă tipul normal de distribuire a lichidelor. Deoarece modificările de tonicitate sînt identice pentru compartimentele extra- și intracelular, diagramele reprezintă numai modificările de volum. *E* — indică lichidul extracelular. *I* — lichidul intracelular. Creșterea și descreșterea sînt indicate prin semnele + și —; ± indică lipsa modificărilor. În cazul hipotoniei persistente aportul de H_2O poate fi normal. V*— indică variabilitatea, întrucît modificările de volum și tonicitate acționează în direcții opuse asupra randamentului. În general, descreșterea volumului precede modificarea tonicității, iar modificarea tonicității precede creșterea volumului.

arsuri întinse. Lipsa proporțională de sare și apă mai poate fi observată în inaniție fără privațiune de apă precum și în pierderea ușoară de lichid gastrointestinal fără aport excesiv de apă. Volumul redus al lichidului extracelular stimulează mecanismele de reținere a sodiului și apei, pentru a restabili volumul normal.

Reducerea hipertonă a volumului (fig. 519 *c*). Scăderea volumului de lichid cu tonicitate ridicată rezultă dintr-o pierdere excesivă de apă în raport cu sodiul. Privațiunea de apă, transpirația excesivă fără ingerare

de lichide şi diabetul insipid pot cauza acest sindrom. Deşi creşterea presiunii osmotice efective a plasmei duce la o diminuare a debitului urinei prin stimularea eliberării de ADH, pierderea obligatorie a apei prin rinichi, piele şi plămîni duce în cele din urmă la o diminuare a lichidului extracelular. Deoarece sudoarea este hipotonă, transpiraţia excesivă fără înlocuirea apei are drept consecinţă o pierdere mai mare de apă decît de sodiu. Din acelaşi motiv, la început, în diabetul insipid, balanţa apei este negativă, iar bolnavul rareori bea destulă apă pentru a înlocui deficitul iniţial. În toate aceste stări apa este deplasată din spaţiul intracelular ca o consecinţă a creşterii presiunii osmotice efective a lichidului extracelular, astfel că, în cele din urmă, lichidul este pierdut proporţional din ambele compartimente. O dată cu pierderea de lichid intracelular se produce şi o pierdere de potasiu. Prezenţa setei şi a unor condiţii circulatorii relativ bune diferenţiază acest sindrom de cel asociat cu diminuarea volumului lichidului extracelular rezultînd din pierderea de sare.

Creşterea hipotonă a volumului (fig. 519 *d*). Lichidul extracelular devine hipoton dacă volumul său creşte în timp ce sodiul total din corp rămîne la nivele normale. În mod normal, la om, nu apare niciodată realmente un exces de apă fiindcă orice tendinţă spre hipotonicitate inhibă secreţia de ADH iar diureza apoasă consecutivă elimină încărcătura excesivă de apă. Totuşi, cînd există vreo interferenţă cu procesele de eliminare a apei de către rinichi, de exemplu, la bolnavii cu oligurie sau anurie datorită afecţiunii sau datorită injecţiei de pitresin, creşterea volumului lichidelor din corp prin administrarea forţată de apă poate să apară fără modificări paralele ale cuantumului de sodiu din corp. Această stare a fost numită „intoxicaţie cu apă". Reducerea presiunii osmotice efective din compartimentul extracelular produce o deplasare a apei spre spaţiul intracelular. Mecanismele care în mod normal ar putea tinde la contracararea excesului de apă sînt : aport diminuat de apă, consecutiv micşorării setei, şi mărirea excreţiei renale de apă.

Creşterea izotonă a volumului (fig. 519 *e*). Volumul mărit de lichid cu o tonicitate normală este rezultatul retenţiei de sodiu cu o retenţie proporţională de apă. Din punct de vedere clinic, această retenţie de apă este pronunţată de obicei mai ales în porţiunea interstiţială a compartimentului extravascular şi această acumulare de lichid izotonic este cunoscută sub numele de *edem*. Deşi o ingestie mărită de sodiu poate duce la un exces de sodiu în corp, retenţiile proporţionale de sodiu şi de apă sînt de obicei consecinţa reducerii excreţiei de sodiu, în special a excreţiei renale. Factorii care reglează excreţia renală de sodiu sînt discutaţi în capitolul al 39-lea. Pentru scopurile urmărite de noi aici, este suficient să spunem că orice stare care implică o scădere a gradului de filtrare glomerulară sau o creştere a reabsorbţiei de sodiu la nivelul tubilor poate duce la retenţie de sodiu.

Creşterea hipertonă a volumului (fig. 519 *f*). Această stare este în primul rînd datorită excesului de sodiu cu o creştere slabă a cantităţii de apă. Excesul de sodiu poate proveni din aportul forţat de sare sau din administrarea unei soluţii saline hipertonice. Presiunea osmotică ridicată a lichidului extracelular stimulează setea, măreşte secreţia de ADH, şi efectuează o deplasare a apei din spaţiul intracelular. Toate aceste efecte contribuie la creşterea volumului lichidului extracelular. Excreţia renală cres-

cută a sodiului tinde să restabilească tonicitatea normală şi volumul normal al lichidelor din corp.

Evident, tratarea adecvată a acestor sindroame, ca şi a oricăror deficienţe patologice, se bazează în mod necesar pe aprecierea mecanismelor fiziologice implicate.

BIBLIOGRAFIE

1. BARTER F. C., LIDDLE G. W., DUNCAN L. E., BARBER J. K. şi DE LEA C. — *J. clin. Invest.*, 1956, *35* : 1 306.
2. BLACK D. A. K. — *Sodium metabolism in health and disease*, Oxford, Blackwell Scientific Publications, Ltd., 1952.
3. BRADLEY S. E. — ed. *Renal function*, Josiah Macy, Jr. Foundation, 1952.
4. BRODSKY W. A. — *J. clin. Invest.*, 1953, *32* : 556.
5. CHAMBERS R. şi ZWEIFACH B. W. — *Physiol. Rev.*, 1947, *27* : 436.
6. COOKE R. E., COUGHLIN F. R. Jr. şi SEGAR W. E. — *J. clin. Invest.*, 1952, *31* : 1 006.
7. COOKE R. E., SEGAR W. E., CHEEK D. B., COVILLE F. E. şi DARROW D. C. — *J. clin. Invest.*, 1952, *31* : 789.
8. COTLOVE E., HOLLIDAY M. A., SCHWARTZ R. şi WALLACE W. M. — *Amer. J. Physiol.*, 1951, *167* : 665.
9. DARROW D. C. — *New Engl. J. Med.*, 1950, *242* : 978 ; 1 014.
10. DAVIS J. O., PECHET M. M., BALL W. C. şi GOODKIND M. J. — *J. clin. Invest.*, 1957, *36* : 689.
11. DEANE N. şi SMITH H. W. — *J. clin. Invest.*, 1952, *31* : 197.
12. DEANE N., ZIFF M. şi SMITH H. W. — *J. clin. Invest.*, 1952, *31* : 200.
13. EDELMAN I. S. — *Amer. J. Physiol.*, 1952, *171* : 279.
14. EDELMAN I. S., OLNEY J. M., JAMES A. H., BROOKS L. şi MOORE F. D. — *Science*, 1952, *115* : 447.
15. ELKINTON J. R., DANOWSKI T. S. şi WINKLER A. W. — *J. clin. Invest.*, 1946, *25* : 120.
16. FARBER S. J., BECKER W. H. şi EICHNA L. W. — *J. clin. Invest.*, 1953, *32* : 1 145.
17. FARRELL G. L., ROSNAGLE R. S. şi RAUSCHKOLB E. W. — *Circulation Res.*, 1956, *4* : 606.
18. FITZHUGH F. W. Jr., MCWHORTER R. L., ESTES E. H. Jr., WARREN J. V. şi MERRILL A. J. — *J. clin. Invest.*, 1953, *32* : 1 163.
19. GAUDINO M. şi LEVITT M. F. — *J. clin. Invest.*, 1949, *28* : 1 487.
20. GIBSON J. G., 2nd şi EVANS W. A. Jr. — *J. clin. Invest.*, 1937, *16* : 317.
21. GIBSON J. G., 2nd, PEACOCK W. C., SELIGMAN A. M. şi SACK T. — *J. clin. Invest.*, 1946, *25* : 838.
22. GOODYER A. V. N. şi JAEGER C. A. — *Amer. J. Physiol.*, 1955, *180* : 69.
23. GOODYER A. V. N. şi SELDIN D. W. — *J. clin. Invest.*, 1953, *32* : 242.
24. HARRISON H. E., DARROW D. C. şi YANNET H. — *J. biol. Chem.*, 1936, *113* : 515.
25. HENRY J. P. şi PEARCE J. W. — *J. Physiol.*, 1956, *131* : 572.
26. KUNO Y. — *The physiology of human perspiration*, London, J. and A. Churchill, Ltd., 1934.
27. LADD M. — *J. appl. Physiol.*, 1951, *3* : 379.
28. LADELL W. S. S. — *Brit. med. Bull.*, 1945, *3* : 175.
29. LEVITT M. F. şi BADER M. E. — *Amer. J. Med.*, 1951, *11* : 715.
30. LEVITT M. F. şi GAUDINO M. — *Amer. J. Med.*, 1950, *9* : 208.
31. LOMBARDO T. A., EISENBERG S., OLIVER B. B., VIAR W. N., EDDLEMANN E. E. Jr. şi HARRISON T. R. — *Circulation*, 1951, *3* : 260.
32. MCCALLY M., ANDERSON C. H. şi FARRELL G. L. — *Proc. 40th Mtg. Endocrine Soc.*, 1958.
33. MANERY J. F. şi HASTINGS A. B. — *J. biol. Chem.*, 1939, *127* : 657.
34. MULLER A. F., MANNING E. L. şi RIONDEL A. M. — *Aldosterone, an international symposium*, London, Churchill, 1958.
35. NETRAVISESH V. şi WHITE H. L. — *Amer. J. Physiol.*, 1950, *161* : 442.
36. PAINTAL A. S. — *J. Physiol.*, 1953, *130* : 596.
37. PAPPENHEIMER J. R. — *Physiol. Rev.*, 1953, *33* : 387.

38. PEARCE M. L. şi NEWMAN E. V. — *J. clin. Invest.*, 1954, *33* : 1 089.
39. PETERS J. P. — *Physiol. Rev.*, 1944, *24* : 491.
40. PETERS J. P. şi VAN SLYKE D. D. — *Quantitative clinical chemistry*, Vol. I, Interpretations, ed. a 2-a, Baltimore, Williams & Wilkins Co., 1946.
41. PINSON E. A. — *Physiol. Rev.*, 1952, *32* : 123.
42. ROBINSON J. R. — *Biol. Rev.*, 1953, *28* : 158.
43. ROBINSON J. R. şi MCCANCE R. A. — *Ann. Rev. Physiol.*, 1952, *14* : 115.
44. SHOHL A. T. — *Mineral metabolism* (American Chemical Society, Series 82.) New York, Reinhold Publishing Corporation, 1939.
45. SINGER R. B., ELKINTON J. R., BARKER E. S. şi CLARK J. K. — *J. clin. Invest.*, 1953, *32* : 604.
46. STEINBACH H. B. — *Ann. Rev. Physiol.*, 1951, *13* : 21.
47. USSING H. H. — *Physiol. Rev.*, 1949, *29* : 127.
48. WIDDOWSON E. M., MCCANCE R. A. şi SPRAY C. M. — *Clin. Sci.*, 1951, *10* : 113.
49. WILKINS R. W., TINSLEY C. M., CULBERTSON J. W., BURROWS B. A., JUDSON W. E. şi BURNETT C. H. — *J. clin. Invest.*, 1953, *32* : 1 101.
50. WOODBURY D. M. — *Amer. J. Physiol.*, 1953, *174* : 1.
51. ZWEIFACH B. W. — *Basic mechanisms in peripheral vascular homeostasis*, Trans. Third. Conference, New York, Josiah Macy, Jr. Foundation, 1950.

Capitolul al 41-lea

Lichidul cefalorahidian

Robert B. Livingston

Lichidul cefalorahidian ca element de susţinere a creierului

Învelişurile creierului
Flotabilitatea nevraxului
Hidrodinamica
Efectele accelerării
Efectele compresiunii vaselor

Corelaţiile lichidului intracranian

Corelaţiile presiunii din diferitele părţi ale compartimentului l.c.r.
Corelaţiile de presiune între l.c.r. şi patul vascular
Modificările volumului l.c.r.
Creşterea presiunii intracraniene
Lichidul interstiţial al creierului

Formarea şi reabsorbţia lichidului cefalorahidian

Formarea lichidului de către plexul coroid
Formarea extraventriculară a l.c.r.
Sediile reabsorbţiei
Factorii care produc filtrarea
Aliquoreea

Bariera hematoencefalică

Concepţia despre ultrafiltrat
Anatomia barierei hematolichidiene şi a barierei hematoencefalice
Fiziologia barierelor hematolichidiană şi hematoencefalică.

Lichidul cefalorahidian (l. c. r.) este o soluţie limpede, incoloră ce se găseşte în ventriculii cerebrali, în canalul spinal, şi în spaţiile subarahnoidiene. El formează o cavitate protectoare din punct de vedere fizic şi chimic pentru creier. Lichidul cefalorahidian provine din arterele care pătrund în compartimentul craniospinal, şi drenează în canalele venoase ce părăsesc această regiune ; o parte se scurge în vasele limfatice, pe calea expansiunilor meningee de-a lungul rădăcinilor emergente ale nervilor cranieni şi spinali. Presiunea l.c.r. este situată pe gradientul descendent dintre presiunea arterială şi presiunea venoasă.

Fiecare din diversele părţi ale acestui sistem hidraulic comunică cu restul rezervorului l.c.r. şi există dovezi cu privire la amestecul mai mult

sau mai puțin intens sau la „circulația" lichidului de la diversele sale sedii de origină spre locurile unde el este reabsorbit. Ventriculii laterali și ventri-

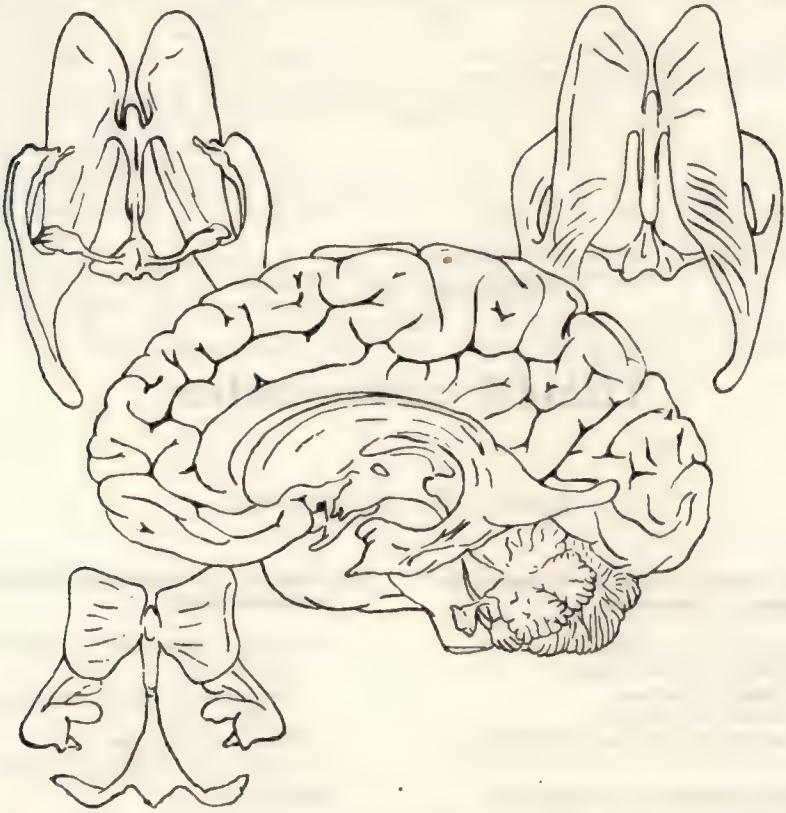


Fig. 520. — Reprezentare schematică a creierului și ventriculilor cerebrali evidențiind raporturile lor strînse. Mulajul original aparținînd colecției Facultății de medicină din Los Angeles a Universității din California a fost lucrat din material plastic de James Kerns și Charles Bridgman și se compune dintr-un mulaj al ventriculului stîng din metal Wood atașat la o emisferă cerebrală dreaptă. La acest desen se adaugă o vedere de jos, de sus și frontală a sistemului ventricular (după Key și Retzius, modificate (14)). Ventriculii laterali, de forma unor coarne mari, sînt uniți cu ventriculul al treilea median prin orificiile Monro. Acest compartiment se strîmtează în sens posteroinferior, pentru a forma apeductul lung și strîmt Sylvius, care face legătura cu ventriculul al patrulea. L.c.r. nu este limitat la ventricule, ci are acces la spațiile cefalorahidiene subarahnoidiene prin anumite orificii din planșeul celui de al patrulea ventricul, și de asemenea din acest ventricul direct în canalul rahidian. Din cauza punților arahnoidiene, care trec peste majoritatea șanțurilor și adînciturilor de pe suprafața creierului, există numeroase canale cefalorahidiene ce înconjură creierul, cele mai mari dintre acestea fiind numite cisterne.

culul al treilea sînt legați prin cele două găuri Monro ; apeductul Sylvius oferă o comunicație strîmtă între al treilea și al patrulea ventricul (fig. 520). În planșeul celui de al patrulea ventricul se face comunicația spațiilor ventri-

culare interne cu spațiile subarahnoide externe, craniale și spinale, prin intermediul orificiilor Magendie, Luschka și Elze. Toți cei patru ventriculi cerebrali conțin mănunchiuri compacte de vase sanguine, susținute de expansiunile cutate din pia mater și ependim. Capilarele sînt acoperite cu un singur strat de ependim modificat în sensul că celulele sale posedă multe din caracteristicile structurale ale celulelor glandulare : multe mitocondrii, corpusculi mari de tip Golgi, nuclei mari, unul sau mai mulți nucleoli și granule și vacuole „secretorii". Stratul epitelial are o suprafață cu aspect „în perie", numeroase celule fiind ciliate. Conform părerii lui Schaltenbrand [27] „celula vie trimite din loc în loc *prin marginea în perie* prelungiri digitiforme care par să-și evacueze conținutul în lichidul înconjurător". Aceste mănunchiuri de vase, împreună cu epiteliul lor de acoperire, constituie plexurile coroide care participă la elaborarea l.c.r.

Lichidul cefalorahidian nu se găsește numai în încăperile ventriculare și în spațiile subarahnoidiene ci el pare să pătrundă și în parenchimul cerebral și medular, amestecîndu-se cu lichidul interstițial ce scaldă elementele celulare ale sistemului nervos. Spațiile ventriculare, subarahnoidiene și interstițiale formează astfel un compartiment de comunicare reciprocă. Mișcările particulelor și ionilor dinăuntrul acestui sistem par să rezulte dintr-un oarecare reflux și flux prin spațiile ventriculare și subarahnoidiene și din difuziunea în spațiile extracelulare. Schimbul între torentul sanguin și compartimentul integral al l.c.r. nu are loc într-un mod atît de liber cum se petrece în altă parte transferul între plasmă și lichidul extracelular. Considerarea fiziologiei lichidului cefalorahidian cuprinde : 1) funcțiile sale generale ; 2) mecanismele formării și reabsorbției sale și 3) natura „barierei hematoencefalice".

Lichidul cefalorahidian ca element de susținere a creierului

Învelișurile creierului. Pentru înțelegerea poziției normale *in situ* a creierului, prezintă importanță mai mulți factori anatomici și fizici. Craniul corespunde numai în linii mari suprafeței externe a creierului. Țesutul nervos are doar o consistență redusă fiind puțin rezistent la modificările de formă ; el poate fi ușor comprimat printr-o apăsare moderată. Situat singur în craniu, nesusținut de leptomeninge și l.c.r., creierul ar suferi prejudicii letale în condițiile vieții zilnice și nu ar putea să reziste nici chiar efectului unei leziuni puțin importante a capului. Așezat pe o masă, un creier proaspăt, nefixat, se dovedește atît de moale încît suferă îndată deformări și chiar rupturi din cauza forțelor exercitate de propria sa greutate.

Dura mater, care este strict aplicată la bolta craniană și în unele locuri aderă ferm la membrana endostală, înconjură oarecum mai fidel sistemul nervos central. În plus, dura mater prezintă două septuri importante : coasa și *tentorium*. Coasa compartimentează parțial cele două emisfere cerebrale. *Tentorium* formează un guler fix și relativ neelastic în jurul trunchiului cerebral. Ca și marginea osoasă a găurii mari occipitale, acest guler meningeal poate distruge țesutul nervos învecinat în timpul compresiunii craniului la naștere, în timpul leziunilor asociate cu mișcările violente ale capului, și în timpul ridicării presiunii intracraniene, datorită unei cauze oarecare.

Arahnoida este aplicată strict pe dura mater şi aderă la aceasta în virtutea tensiunii superficiale a unei lame subţiri de lichid seros. Aceasta împiedică separarea celor două suprafeţe, afară de cazul cînd sînt aplicate forţe suficiente pentru a le separa, sau afară de cazul cînd aerul sau sîngele reuşeşte să pătrundă în planul lor de separare — spaţiul subdural potenţial. Această peliculă de lichid oferă o mică rezistenţă mişcării de frecare a

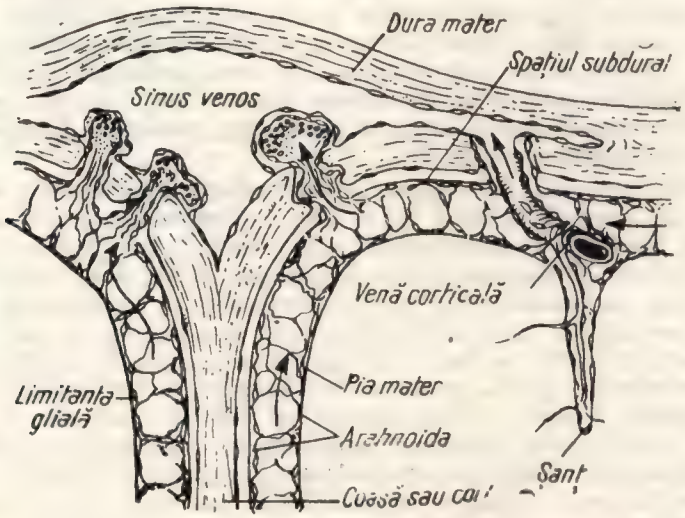


Fig. 521. — Reprezentare schematică a leptomeningelor. Se vede spaţiul subarahnoid prin care se infiltrează lichidul cefalorahidian. Lichidul poate fi eliminat pe calea vilozităţilor arahnoidiene, răsfrîngeri subţiri ce pătrund în sinusul venos din dura mater, sau pe calea venulelor care, în ultimă instanţă, drenează în acelaşi sinus. Arahnoida şi pia mater sînt unite prin numeroase fibre, pia mater fiind strict aplicată la conturul creierului, iar arahnoida urmînd durei mater, de care este separată prin spaţiul subdural potenţial. În traiectul ei în afara creierului, vena este separată de pia mater prin spaţiul Virchow-Robin. (Modificat după Weed, *J. med. Res.*, 1914, 31 : 57).

celor două suprafeţe, afară de regiunea septurilor meningeale deja menţionate şi de punctele de intrare sau ieşire ale vaselor sanguine, rădăcinilor nervoase etc. Prin urmare, creierul alunecă relativ liber înăuntrul boltei craniene, fapt care a fost demonstrat prin înlocuirea părţii superioare a cutiei craniene cu un craniu plastic translucid [22].

Învelişul arahnoidian nu urmează strict conturul scizurilor şi şanţurilor creierului, în timp ce pia mater este aplicată direct la limitanta glială (fig. 521). Ca o consecinţă, spaţiul subarahnoidian este mai îngust deasupra circumvoluţiilor şi mai profund în regiunea şanţurilor creierului, creindu-se astfel, în anumite regiuni, spaţii mai largi cunoscute sub denumirea de cisterne, în care se produce o acumulare a l.c.r. Expansiunile spaţiului subarahnoidian, cunoscute sub numele de spaţiile Virchow-Robin, formează manşoane perivasculare care acoperă vasele sanguine de calibru mai mare pe o porţiune a traiectului lor intracerebral ; pereţii exteriori ai acestor canale sînt

formaţi de învelişuri provenind din pia mater, iar pereţii interni sînt constituiţi din învelişurile mezenchimatoase ale vaselor înseşi [20]. Se poate observa că aceste spaţii însoţesc atît arterele cît şi venele, dar sînt obliterate în mod evident prin pierderea stratului provenind din pia mater şi a stratului adventiţial în teritoriul precapilarelor, capilarelor şi al venulelor. Capilarele cerebrale sînt astfel separate de ţesutul nervos numai printr-o membrană bazală continuă, pe care ele o posedă în comun cu elementele adiacente neuronale şi gliale.

Între arahnoidă şi pia mater, elementele fibroase de legătură formează o aglomerare de stîlpi fini de susţinere printre care se strecoară l.c.r. Acestea par să fie prea delicate şi neînsemnate pentru a avea vreo importanţă în susţinerea unui organ atît de greu cum este creierul dacă nu ar interveni şi faptul că l.c.r. conferă creierului însuşirea de flotabilitate.

Flotabilitatea nevraxului. Flotabilitatea unui corp cufundat în lichid este determinată de greutatea lichidului dislocat. Comparativ, densitatea l.c.r. şi a ţesutului nervos se prezintă astfel încît un creier şi măduva spinării, care atunci cînd sînt scoase din excavaţia craniorahidiană cîntăresc aproximativ 1500 g, au *in situ* o greutate netă mai mică de 50 g. *

Cînd este luată în consideraţie greutatea virtuală redusă a creierului în această situaţie, se înţelege că infimele dar multiplele elemente de ţesut fibros dintre arahnoidă şi pia mater pot asigura sistemului nervos o suspensie protectoare. Sistemul nervos este susţinut de complexul următorilor factori: 1) greutatea lichidului cefalorahidian pe care îl dislocă; 2) abundenţa conexiunilor filamentoase în pia mater-arahnoidă; 3) tensiunea superficială dintre arahnoidă şi dura mater; 4) ligamentele dinţate şi alte ligamente ce fixează direct nevraxul; 5) compartimentarea de către dura mater, care este susţinută de schelet şi 6) în mod suplimentar, vasele sanguine şi rădăcinile nervoase care intră şi ies din sistemul nervos central.

Importanţa l.c.r. pentru crearea flotabilităţii creierului şi măduvei cervicale devine imediat evidentă dacă se efectuează o encefalogramă cu aer sau oxigen. Prin acest procedeu, se poate extrage maximum de lichid posibil, înlocuindu-l cu gaz, în scopul de a determina un contrast roentgenologic între ţesutul nervos şi spaţiile ventriculare şi subarahnoide. Efectuîndu-se acest lucru, întreaga greutate a sistemului nervos se sprijină pe formaţiunile delicate, nervoase şi vasculare. De obicei, encefalografia este net dureroasă din cauza tracţiunii exercitate asupra rădăcinilor nervoase înseşi sau asupra fibrelor nervoase care merg de-a lungul meningelor sau care însoţesc vasele sanguine. Dacă se extrage o cantitate mare de lichid, este necesară o perioadă de repaus absolut; examenul este urmat de cefalee ce durează mai multe ore. În acest interval, cea mai uşoară mişcare a capului va intensifica mult durerea.

În virtutea efectului său de flotabilizare, l.c.r. diminuă esenţial forţa motrice (inerţia) a creierului ca răspuns la celelalte forţe de accelerare, în afară de gravitaţie. *Ca un rezultat al susţinerii şi protejării sistemului nervos central de către învelişurile sale meningeale şi apoase, creierul, puţin rigid,*

---

* Greutatea sistemului nervos central *in situ* = greutatea sistemului nervos în aer $\left(1 - \frac{\text{densitatea l.c.r.}}{\text{densitatea ţesutului nervos}}\right)$

$$= 1500 \left(1 - \frac{1{,}007}{1{,}040}\right)$$

$$= 49 \text{ g}$$

poate să reziste apăsărilor exercitate asupra capului în viața zilnică. Totuși, în timpul traumatizării grave a craniului, creierul este supus lezării. 1) prin deformarea sau înfundarea craniului, cu rănire directă a formațiunile moi imediat subiacente, și 2) prin accelerarea unghiulară bruscă ce poate provoca dilacerări sau hernieri ale țesutului nervos și rupturi ale vaselor sanguine. Holbourn a considerat că unii din acești factori sînt în legătură cu mecanica rănirii capului și cu hernierea țesutului cerebral prin deschizăturile învecinate, de exemplu, marea gaură occipitală, incizura tentorială, sau deficiențe osoase [11, 12].

Hidrodinamica. Problema presiunii și dinamicii l.c.r. poate fi cercetată prin punctionarea cu un ac fin a spațiului subarahnoidian lombar sau a cisternei mari de la baza occiputului, sau prin introducerea unui ac printr-un orificiu trepanat într-unul din ventriculii cerebrali laterali. O dată stabilită această comunicare, este simplu să atașăm la ac un manometru cilindric de sticlă gradată sau un manometru cu mercur sau un manometru standard care necesită o deplasare mai mică a lichidului în vederea determinării presiunii. Acest procedeu se efectuează, în mod obișnuit, subiectul stînd culcat pe o parte, cu acul plasat în spațiul subarahnoidian lombar. Dacă persoana este în stare de relaxare și respiră liniștit, presiunea l.c.r. este în mod normal de aproximativ 70—160 mm H_2O.

Bolta craniană și coloana vertebrală, împreună cu dura mater aproape lipsită de elasticitate, formează o încăpere semirigidă care este complet umplută de către creier și măduva spinării, de patul vascular cefalorahidian și de l.c.r. Din cauza semirigidității acestei încăperi și din cauză că conținutul său lichid și tisular este practic incompresibil, el oferă o rezistență mare la mișcările rapide sau la modificarea de volum a unui singur constituient; în acest caz trebuie să existe un efect aproape exact egal și opus din partea unuia sau altuia din componenții ceilalți. Aceste fapte au devenit cunoscute sub numele de concepția Monro-Kellie. Ryder și colab. au cercetat aceste mecanisme în amănunt [25].

Efectele accelerării. Din cauza continuității coloanei venoase din venele cefalorahidiene și cele toracale, și în virtutea efectului Monro-Kellie, l.c.r. împiedică efectuarea unui sifonaj arteriovenos prin creier chiar și în timpul accelerării. Accelerarea unghiulară pozitivă rapidă (capul în direcția centrului de rotație) face să scadă presiunea în canalele arteriale și venoase și în l.c.r. în proporție directă cu accelerarea, așa încît se mențin diferențe de presiune net normale. Incompresibilitatea relativă a craniului și conținutului său previne colapsul venelor cerebrale. Există, de asemenea, o descreștere aproape instantanee a rezistenței vasculare cerebrale. Această descreștere este socotită ca rezultînd dintr-o destindere pasivă a vaselor cerebrale pentru a înlocui o parte din l.c.r. intracranian, care este dislocat spre nivele mai joase ca o consecință a drenajului plexurilor venoase spinale în venele abdomenului și ale membrelor inferioare. Este evident că menținerea efectului de sifonaj, distensia vaselor și rezistența vasculară cerebrală scăzută, toate acestea contribuie la păstrarea unui debit sanguin cerebral eficient (fig. 522) [9]. Comparînd acest fapt, Kety spune că „natura nu a putut să prevadă că unele din creaturile sale cu gîturi scurte vor fi supuse la forțe centrifugale excesive, dacă nu ar fi trebuit să creieze o girafă, și sînt pe deplin încredințat că acesta este mecanismul care asigură circulația cerebrală a oricărui animal" [13].

Vecinătatea osoasă a coloanei vertebrale tinde să reducă mărimea debitului l.c.r. spre cap cînd corpul este înclinat în poziția cu capul în jos sau

în timpul accelerării unghiulare negative (cu picioarele în direcţia centrului de rotaţie). Rigiditatea scheletului intact ce înconjură nevraxul tinde astfel să prevină dislocarea excesivă a l.c.r. de susţinere. Atît presiunea vasculară, cît şi presiunea l.c.r. pot varia intens în raport cu forţele interesate, dar ele variază paralel în mod atît de apropiat încît pereţii venoşi suportă o încordare foarte scăzută. Chiar şi în condiţii extrem de grave, ţesutul osos protector şi ţesutul conjunctiv care acoperă sistemul nervos diminuă mult deplasarea părţilor lichidului şi previne astfel intens deforma-

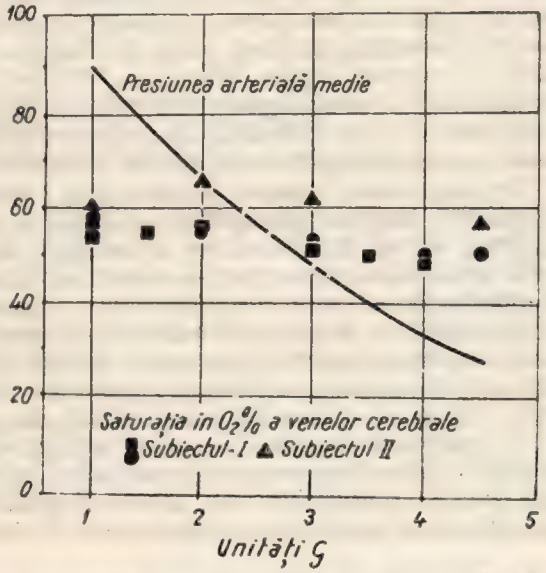


Fig. 522. — Presiunea arterială medie la nivelul capului, reprezentată grafic în raport cu accelerarea. Ordonatele: presiunea în mm Hg şi saturaţia venoasă cu oxigen %. *Abscisele:* accelerarea unghiulară în unităţi ale gravităţii. A se observa că, în ciuda coborîrii presiunii arteriale medii produse, saturaţia venoasă cerebrală cu oxigen rămîne esenţialmente constantă în timpul accelerărilor prelungite de 1—2 minute. A se vedea textul pentru explicarea rolului craniului intact şi al coloanei vertebrale intacte, al meningelor şi al lichidului cefalorahidian în menţinerea debitului sanguin cerebral în timpul acestui efort (Grafic după Henry şi colab., *J. clin. Invest.*, 1951, *30*: 292).

rea sau dislocarea formaţiunilor nervoase. Cînd se deschide craniul şi se expune conţinutul său la presiunea atmosferică, dura mater craniană, care altfel ar fi fost susţinută de bolta osoasă, cade pe creier, permiţînd un colaps al vaselor cerebrale şi o dislocare importantă a l.c.r. în regiunile dependente. În astfel de cazuri, debitul sanguin cerebral este perturbat cu uşurinţă, iar presiunea lichidului cisternal şi a lichidului ventricular sînt mai mari decît presiunea atmosferică.

Cînd se exercită forţe mai puţin rapide, se pot produce acomodări relativ lente prin perturbarea vitezelor de formare şi de reabsorbţie a l.c.r. Creierul însuşi este susceptibil de o oarecare modificare a volumului prin cîştig sau pierdere de lichid interstiţial sau intracelular. Cea mai importantă abatere din interiorul „cutiei dure osoase" ce conţine sistemul nervos este, totuşi, aceea determinată prin afluxul şi scurgerea sîngelui.

Efectele compresiunii vaselor. Orice perturbare a fluxului sanguin de-a lungul vaselor care merg la sistemul nervos sau pleacă de la sistemul nervos este însoţită de modificări ale presiunii l.c.r. şi este posibilă înăuntrul sistemului hidraulic închis, printr-o dislocare cît de mică a lichidului. Presiunea l.c.r. oglindeşte astfel modificările uşoare în ce priveşte dimensiunea patului vascular local. Întrucît venele toracale şi cefalorahidiene sînt în continuitate directă, mişcările respiratorii, strănutul, tusea, sau încordarea sînt însoţite de modificări ale presiunii intracraniene. De exemplu, în inspiraţie scăderea presiunii în vena cavă superioară şi creşterea presiunii în vena

cavă inferioară tinde să deplaseze presiunile l.c.r. astfel încît există un uşor flux al l.c.r. spre cap în timpul inspiraţiei şi un flux invers în timpul expiraţiei.

Încordarea intensă a toracelui, ca de exemplu, la ridicare, expiraţie forţată sau defecare, deşi determină o creştere marcată a presiunii arteriale, produce o creştere echivalentă a presiunii l.c.r. transmisă de la venele toracale la venele cerebrale. Astfel se realizează în timpul efortului protecţia împotriva rupturii vaselor cerebrale. Totuşi, asemenea eforturi pot fi urmate după terminarea lor de mărimea debitului cardiac (rezultînd din intrarea sîngelui venos blocat) la maxim de intensitate a răspunsurilor vasopresoare (provocate în mod reflex în timpul efortului toracic prelungit) — adică fenomenul clasic Valsalva. Presiunea arterială ridicată ce rezultă nu mai este acum, după terminarea efortului, echilibrată printr-o creştere echivalentă a presiunii l.c.r. şi orice posibilitate de rupere a vaselor cerebrale asociată cu efortul este mărită în acest moment.

Comprimarea vaselor jugulare sau compresiunea aplicată pe abdomen produce o creştere promptă a presiunii l.c.r. Totuşi, comprimarea venelor jugulare nu va fi urmată de o creştere a presiunii lichidului în spaţiul subarahnoidian lombar dacă există vreun blocaj undeva în spaţiul subarahnoidian cervical ca, de exemplu, într-o tumefiere de natură tumorală sau inflamatoare a măduvei cervicale sau meningelor cervicale. Dacă există numai un blocaj parţial, presiunea va creşte lent, şi după întreruperea compresiunii jugulare revenirea la presiunea iniţială va fi de asemenea lentă. Utilizarea acestor fapte este importantă din punct de vedere clinic, iar testul compresiunii jugulare, cunoscut sub numele de testul Queckenstedt [24], a devenit o parte importantă a examinării l.c.r. Totuşi, dacă leziunea bănuită este localizată la nivelul sau deasupra găurii mari occipitale, testul Queckenstedt nu va procura date utile şi poate fi riscant.

Corelaţiile lichidului intracranian

Corelaţiile de presiune între diferitele părţi ale compartimentului l.c.r. Întrucît toate părţile rezervorului de l.c.r. comunică una cu alta, presiunile determinate la nivelul diverselor sedii sînt sistematic în raport reciproc, potrivit cu integritatea craniului şi durei mater şi cu poziţia sau mişcarea individului. Cînd subiectul este în ortostatism, presiunea l.c.r. în cisterna mare este aproximativ zero, aceea din ventricul este sub presiunea atmosferică, iar aceea din regiunea lombară se ridică la 400—500 mm H_2O. Cînd subiectul este în poziţie orizontală, presiunile la aceste nivele sînt aproximativ egale. Deoarece l.c.r. se găseşte după toate aparenţele în comunicare liberă cu lichidul interstiţial, este evident că măsurarea presiunii ventriculare sau subarahnoidiene oglindeşte strict presiunea ce se exercită asupra neuronilor la acelaşi nivel orizontal.

Corelaţiile de presiune între l.c.r. şi patul vascular. Considerînd raportarile dintre capilare şi lichidul interstiţial în orice altă regiune a corpului, s-ar putea presupune că în echilibru, adică atunci cînd formarea şi reabsorbţia lichidului se produc în valori egale, presiunea l.c.r. va fi egală cu presiunea medie hidrostatică de la nivelul capilarelor minus presiunea osmotică din capilare. Din legea lui Poiseuille s-a dedus conceptul că presiunea capilară ar fi în legătură directă cu debitul de sînge cerebral în-

mulţit cu rezistenţa opusă sîngelui cerebral drenat plus presiunea venoasă de la nivelul orificiilor de ieşire.

Modificările volumului l.c.r. Dacă în compartimentele l.c.r. se adaugă lichid, trebuie să existe o creştere pasageră netă a presiunii l.c.r. urmată de imediata dislocare a unei părţi din volumul de sînge conţinut în patul vascular extensibil craniorahidian. Ca urmare, se va produce un nou echilibru nestabil cu o uşoară ridicare a presiunii l.c.r., tinzînd să mărească reabsorbţia lichidului şi să readucă sistemul la starea de echilibru (în funcţie de gradul posibilităţii de distensiune şi de volumul rezervorului cerebral şi ale rezervorului vascular sistemic, poate avea loc în acest caz o considerabilă modificare de volum a l.c.r. cu modificări relativ mici ale presiunii).

Tendinţa contrarie se manifestă cînd se extrage lichid cefalorahidian, filtrarea avînd loc în sensul refacerii presiunii iniţiale şi a volumului iniţial al l.c.r. Cînd se extrage l.c.r. circuitele vasculare se dilată pasager pînă ce se efectuează o nouă corelaţie de presiune la un nivel ceva mai scăzut. Întrucît capacitatea de dilatare a vaselor sanguine este limitată prin structura lor, compensarea vasculară a pierderii unor cantităţi relativ mari de l.c.r este necorespunzătoare, rezultînd presiuni intracerebrale scăzute. Dacă se elimină suficient lichid rahidian, presiunea de repaus va ajunge să fie în echilibru cu presiunea atmosferică ; drenajul liber nu va mai fi posibil şi numai o cantitate suplimentară redusă va putea fi extrasă prin aplicarea unei tensiuni moderate. Orice drenaj ulterior poate fi efectuat numai prin aşteptarea unei acumulări ulterioare sau prin înlocuirea lichidului remanent prin vreo altă substanţă. Injectînd aer sau oxigen şi extrăgînd lichid rahidian, şi prin modificarea poziţiei subiectului pentru a favoriza drenajul ventriculilor, este posibil să se obţină pînă la 200 ml de lichid. Această cantitate reprezintă probabil aproximativ tot lichidul prezent în mod obişnuit.

S-a demonstrat că, deşi capacitatea compartimentelor craniorahidiene este limitată, se pot adăuga sau extrage cantităţi nedefinite de l.c.r. prin mici diferenţe cantitative cu repetarea acestor răspunsuri ale presiunii. Concluzia necesară este că procedeul de a adăuga la volumul l.c.r. sau a scădea din acesta produce modificări de presiune care duc la filtrarea netă în acel sens care va restabili starea iniţială [25].

Dacă ţesutul nervos sau meningele sînt mărite în volum, de exemplu, într-o proliferare expansivă sau într-un abces, atunci, înăuntrul conţinătorului osos semirigid devine disponibil un spaţiu mult mai mic, fie pentru volumul l.c.r., fie pentru volumul de sînge local. În aceste împrejurări, presiunea scade în grad mai mare şi este compensată incomplet după extragerea lichidului. Invers, dacă o parte mai mică din volumul total este ocupată de sistemul nervos sau de meninge (atrofie sau ablaţie chirurgicală) şi dacă există un rezervor mare de l.c.r., extragerea aceleaşi cantităţi de lichid va fi urmată numai de o uşoară reducere a presiunii sale. În anul 1923 Ayala, observînd aceste fapte, a semnalat utilitatea lor pentru diferenţierea între leziunile expansive şi acelea în care sînt prezente acumulări mari de lichid cefalorahidian [1]. Savitski şi Kessler au calculat un „indice Ayala" ca fiind acel număr care este egal cu raportul dintre presiunea finală şi cea iniţială înmulţit cu factorul zece (egal cu numărul de ml de l.c.r. extras pentru acest test). Dacă indicele este între 1—5, se impune un diagnostic de leziune expansivă. Între 5—6, indicele este considerat echivoc ; peste 6,5 indicele este socotit ca indicînd o probabilitate de inexistenţă a unei leziuni expansive [26].

Creşterea presiunii intracraniene. Presiunea intracraniană poate creşte relativ brusc sau insidios. Consecutiv unei lezări grave a capului asociată cu sîngerare intraventriculară sau intracerebrală, multe din relaţiile presiu-

nii şi barierii hematoencefalice sînt perturbate (vezi mai jos). Extravazările introduc o mare cantitate de proteine plasmatice în l.c.r., care în mod normal este aproape lipsit de proteine, tinzînd astfel ca prin creşterea presiunii osmotice să mărească volumul l.c.r. În plus, elementele celulare tind să blocheze unele din mecanismele de reabsorbţie ale l.c.r. În procesele inflamatoare sau neoplazice, expansiunea tisulară poate fi foarte rapidă, astfel că într-un interval de cîteva ore sau zile poate să intervină blocajul apeductului cerebral sau al incizurii tentoriale sau al marii găuri occipitale. Creşterea rapidă printr-unul din aceste mijloace, a volumului lichidului cefalorahidian şi a presiunii lui va perturba desigur debitul sanguin cerebral. Se ştie bine că în astfel de împrejurări presiunea arterială se adaptează reflex la nivele succesiv mai înalte pînă ce mecanismele reflexe înseşi cedează (probabil prin anoxia trunchiului cerebral) şi rezultă moartea. Intervenţia chirurgicală pentru a înlătura cauza creşterii presiunii intracraniene sau decompresiunea paliativă a craniului prin craniotomie pot salva viaţa.

Creşterea treptată a presiunii intracraniene, care apare în timp de cîteva luni, ca în neoplasmele ce se dezvoltă lent, poate fi asociată cu asemenea adaptări reflexe gradate şi corespunzătoare ale relaţiilor de presiune, încît funcţiile cerebrale pot să coexiste intacte ca o presiune intracraniană de 3 sau 4 ori mai mare decît cea normală. Aceasta poate fi cauza unei hipertensiuni arteriale inexplicabilă în alt mod şi asimptomatică.

Întrucît învelişurile meningeale ale telencefalului merg în afară de-a lungul nervului optic iar dura mater se termină prin alipirea la scleră, se formează astfel aici un „fund de sac" al l.c.r. Presiunea intracraniană crescută se poate manifesta ea însăşi prin dilatarea acestui spaţiu împotriva tensiunii limitante a durei mater. În acest mod, presiunea intracraniană crescută poate împiedica întoarcerea venoasă şi limfatică de la retină prin obstruarea canalelor limfatice asociate. Se consideră că obstrucţia canalelor limfatice dă naştere la proieminarea capătului nervului, iar obstrucţia venei la dilatarea venelor retiniene. Poate să apară o deficienţă circulatorie intensă înainte ca vederea să fie perturbată, dar se pot identifica prin oftalmoscopie edemul papilar şi congestia venoasă pasivă.

Lichidul interstiţial al creierului. În creier, determinarea „spaţiului" sodiului, clorului sau inulinei — tehnică utilă pentru aprecierea volumului extracelular în alte ţesuturi — nu a dat pînă astăzi rezultate sigure. Valorile determinate în creier nu concordă de la un fel de ioni sau substanţă la altul, dar sugerează existenţa unui „compartiment interstiţial de lichid" care reprezintă în toate cazurile peste 15—30% din volumul total al creierului [6]. Microscopia electronică, cu asigurarea corespunzătoare împotriva artefactelor, a arătat în mod clar că creierul este format din elemente gliale strîns unite, din celule nervoase şi prelungirile lor, şi din vase sanguine, mai ales capilare, cu membrana lor bazală [17, 28]. Componentele celulare sînt unite atît de strîns, încît nu există decît lacune infime (dimensiunea constantă: 200 Å) între elementele adiacente. Considerat ca un întreg, acest spaţiu extracelular asigură o suprafaţă enormă care umezeşte celulele, dar el ocupă un volum mic. Spaţiul total al lichidului interstiţial determinat prin microscopie electronică nu este mai mare de 2—5% din volumul total al creierului. Acest „spaţiu" poate conţine mucopolizaharide alcătuind „substanţa fundamentală" care pot ele însăşi să intereseze transferul substanţelor. Pînă astăzi nu s-a putut defini chimic natura lichidului interstiţial şi

natura deosebirilor între acesta şi citoplasma diferitelor elemente nevrogliale şi a celulelor nervoase. „Spaţiile" aparente ale sodiului, clorului, şi inulinei trebuie să reprezinte mai ales spaţii *intracelulare*, care se presupune că ar include o parte din elementele gliale. Astfel, deşi cunoaştem multe lucruri despre chimia l.c.r., nu ştim aproape nimic cu privire la lichidul interstiţial care înconjură nemijlocit neuronii şi elementele gliale şi este doar o prezumţie de identitatea l.c.r. cu acest lichid.

Fotografiile succesive ale culturilor tisulare de celule nervoase şi nevroglii prezintă elementele nevrogliale ca avînd mişcări protoplasmatice spontan active, lente, şi ondulaţii ale membranelor lor abundente [21]. Asemenea mişcări ondulatorii ating sistematic marginile şi prelungirile celulare atît ale oligodendrocitelor, cît şi ale astrocitelor, şi apar cu o frecvenţă şi regularitate care contribuie probabil la circulaţia locală şi la amestecul lichidului extracelular printre interstiţiile celulelor nervoase, elementelor nevrogliale şi capilarelor. După stimularea electrică, astrocitele din culturile tisulare şi cele *in vivo* răspund printr-o bruscă reducere a potenţialului de repaus şi cu o restabilire subsecventă lentă [5, 10, 30]. Stimularea electrică a elementelor nevrogliale provoacă de asemenea mişcări contractile lente, de lungă durată [5]. Deoarece nevroglia poate fi afectată prin acumularea metaboliţilor locali, şi deoarece ea poate primi de asemenea terminaţii sinaptice de la neuroni [21], activitatea neuronică locală poate determina o activitate nevroglială crescută şi deci să accentueze circulaţia mecanică locală a lichidului interstiţial.

Formarea şi reabsorbţia lichidului cefalorahidian

Formarea lichidului de către plexul coroid. Se consideră în general că plexul coroid joacă rolul cel mai important în formarea lichidului cefalorahidian (vezi mai sus). La începutul vieţii fetale, structura de aspect glandular a plexului capătă o aparenţă histologică de activitate secretorie care coincide cu o modificare a naturii lichidului, de la o consistenţă gelatinoasă la un lichid apos care seamănă cu l.c.r. normal. Flexner a demonstrat că în acest moment plexul coroid dezvoltă un potenţial de oxidoreducere între epiteliu şi stromă şi că acesta este însoţit de o modificare funcţională în legătură cu transportul coloranţilor bazici şi acizi [8].

Dacă există o obstrucţie la nivelul apeductului sau în altă parte a sistemului ventricular, se dezvoltă o hidrocefalie internă. Se poate deduce din acest fapt că mecanismul de absorbţie în interiorul sistemului ventricular nu este adecvat să corespundă proporţiei de formare a lichidului de către plexul coroid. Aceasta constituie dovada că există o „a treia circulaţie", în care lichidul poate fi schimbat în orice direcţie la nivelul unui foarte mare număr de puncte de-a lungul întregei bariere hematoencefalice, dar în care există un *flux net* al l.c.r. de la plexul coroid prin sistemul ventricular în spaţiile subarahnoidiene rahidiene şi cerebrale. În aceste locuri, echilibrul este restabilit prin reabsorbţie venoasă suplimentară. Probabil că în aşa numita hidrocefalie comunicantă, în care nu se poate demonstra o obstrucţie intraventriculară, intervine o întîrziere a proceselor de reabsorbţie în porţiunea capilară şi venoasă a circuitului. Acest din urmă mecanism a fost reprodus experimental prin introducerea unor particule în scopul obstruării canalelor de absorbţie. Există mai multe dovezi care atestă că l.c.r. poate fi

produs împotriva unui gradient hidrostatic şi că cel puţin plexul coroid este capabil de o astfel de producţie forţată.

Formarea extraventriculară a l.c.r. Schaltenbrand şi Putnam au injectat intravenos fluoresceină la pisică în timp ce observau plexul coroid la microscop. Ei au constatat nişte nori groşi verzi de lichid care se ridicau în jurul regiunii plexului. Pe lîngă aceasta, ei au remarcat apariţia rapidă a unei coloraţii verzi care se scurgea în afară în jurul tuturor vaselor din spaţiul subarahnoidian [27]. Dacă se introduc în curentul sanguin soluţii hipotone, proporţia formării l.c.r. creşte intens [36, 37]. În aceste împrejurări este evident că lichidul poate fi format de către toate capilarele cefalorahidiene, chiar şi de cele din profunzimea parenchimului sistemului nervos. S-a constatat că lichidul iese din aceste capilare trecînd în spaţiile Virchow-Robin şi de aici în spaţiul subarahnoidian. Flexner a afirmat că „în condiţii normale nu trec decît foarte mici cantităţi de lichid în spaţiul subarahnoidian dintr-un singur spaţiu perivascular... Se poate, totuşi adăuga că nu este nelogic să presupunem că în mod normal există o mişcare extrem de lentă, probabil neregulată sau întreruptă, a lichidului din spaţiile perivasculare spre spaţiul subarahnoidian" [7]. Experienţe mai recente în care s-au utilizat izotopi radioactivi întăresc părerea că l.c.r. este elaborat de plexul coroid, de vasele piei mater, şi probabil şi de capilarele din întregul ţesut nervos însuşi [29, 31, 34]. Aceste studii demonstrează de asemenea că diferitele componente individuale ale l.c.r. sînt adăugate la acest lichid în proporţii variate. Prin urmare, l.c.r., reprezintă în ansamblu o reunire a mai multor componente provenind din surse variate, care participă relativ independent la formarea lui.

Sediile reabsorbţiei. Injectarea soluţiilor intravenoase hipertone este urmată de un efect invers, care duce la o descreştere a volumului l.c.r. [36, 37]. Observarea mişcării particulelor de coloranţi sau a ionilor radioactivi în timpul injectării unor astfel de soluţii hipertone a arătat că reabsorbţia l.c.r. poate avea loc pe calea capilarelor parenchimatoase ca şi prin vilozităţile arahnoide. De fapt, reabsorbţia lichidului pare să aibă loc chiar prin capilarele plexului coroid. Cînd se introduc în lichid substanţe colorante care nu afectează debitul sanguin sau presiunea osmotică, este posibil să se determine sediul normal al reabsorbţiei l.c.r. Majoritatea colorantului se găseşte acumulată deasupra vilozităţilor arahnoide şi a corpusculilor Pacchioni care, împreună, sînt considerate a fi porţile principale de ieşire a lichidului [2, 4, 35]. Vilozităţile arahnoide oferă o barieră subţire bicelulară (endoteliul şi arahnoidă) între l.c.r. şi sîngele venos şi sînt considerate a fi cele mai importante căi de reabsorbţie.

Brierley şi Field au demonstrat importanţa comunicaţiilor între spaţiul subarahnoid şi diversele canale limfatice. Ei au injectat particule de tuş de India în spaţiul subarahnoidian, urmărindu-le de-a lungul expansiunilor meningeale ce însoţesc tractele olfactive, nervii optici şi rădăcinile nervilor rahidieni ; în fiecare caz, particulele îşi găsesc drumul prin leptomeninge şi difuzează pe distanţe variabile de ţesut conjunctiv şi adipos, pentru a fi colectate de canalele limfatice [4]. Particulele de coloranţi, de exemplu, încep să apară în ganglionii limfatici prevertebrali în cîteva minute după introducerea lor prin înlocuirea l.c.r. normal la presiuni normale. Din cauză că majoritatea acestor canale limfatice mai mici sînt lipsite de valvule, ele pot transporta substanţe sub forma de particule de la canalele limfatice abdominale în sens retrograd, spre ganglionii rădăcinilor dorsale,

spre membranele adiacente şi spre măduva spinării însăşi. Acest fapt poate asigura o cale pentru mişcarea virusurilor şi a altor particule spre sistemul nervos central.

Factorii care produc filtrarea. Este evident că, deşi pot exista diferenţe locale, în mod normal formarea generală şi absorbţia generală a l.c.r. trebuie să decurgă în echilibru. În ce priveşte mecanismele fiziologice, ele sînt homeostatice, în sensul că dacă sînt perturbate ele tind să revină la o stare de echilibru. Astfel de perturbări pot fi provocate prin adăugarea sau extragerea de lichid, prin modificarea debitului de sînge cerebral, prin schimbarea volumului de sînge cerebral şi prin modificarea tensiunii osmotice a sîngelui sau l.c.r., sau prin ambele mecanisme [25, 27]. Dacă presiunea iniţială este crescută, astfel de perturbări au un efect mai intens. Acest efect este admisibil întrucît elasticitatea vaselor sanguine şi leptomeningelor este deja parţial interesată, astfel încît orice modificări suplimentare de volum sînt însoţite de creşteri sau scăderi treptate ale presiunii absolute. Pe lîngă particularităţile determinate de faptul că creierul este închis într-o cutie osoasă dură, aceste modificări au loc în concordanţă cu principiile fiziologice generale ce se aplică şi la alte membrane biologice; adică, presiunea hidrostatică şi presiunea osmotică se asociază pentru a provoca deplasări de la un compartiment de lichid la altul.

Procesele de formare şi de reabsorbţie ale l.c.r. au loc simultan şi sînt capabile de o variaţie independentă considerabilă. Informaţii cu privire la valorile generale de acumulare şi drenaj ale l.c.r. s-au obţinut în mod indirect. Astfel, cînd se extrage o cantitate mare de lichid, înlocuirea lui are loc rapid, dar nu se ştie dacă aceasta reprezintă doar o accelerare a formării, o întîrziere a reabsorbţiei, sau o combinaţie a ambelor. Valoarea medie a formării l.c.r. în condiţii normale a fost evaluată la 0,3 ml/min. [6]. Această valoare nu este deloc fixă şi, întrucît ea este strîns legată de modificările presiunii osmotice şi hidrostatice a sîngelui, ea trebuie să varieze mult la indivizi diferiţi iar la acelaşi individ de la un moment la altul.

Aliquoreea. Leriche [15] a descris pentru prima oară o curioasă anomalie de producere a l.c.r. cunoscută sub numele de aliquoree. Ea este caracterizată prin existenţa unei cantităţi de lichid extrem de redusă, la presiuni anormal de scăzute. Unii autori au constatat că 7% din bolnavii cu afecţiuni neurochirurgicale au prezentat hipotensiune intracraniană la care se asociază rapid sau insidios cefalee, vărsături, confuzie, unele deficienţe neurologice ca hemiplegia, paralizia oculomotorilor, convulsii epileptiforme şi simptome hipotalamice, de exemplu hipertermie, diabet insipid [23]. Din cele 238 de cazuri de aliquoree, 68% au fost consecutive traumatismului, complicaţiilor postoperatorii şi diferitelor perturbări medico-chirurgicale, inclusiv deshidratarea gravă. Totuşi, 32% nu au prezentat o cauză certă. După Page [19], această stare poate să apară printr-unul sau mai multe din cele 3 mecanisme posibile: 1) pierderea excesivă de lichid, de exemplu, prin scurgerea dintr-o leziune craniană sau de la nivelul de puncţionare; 2) producere insuficientă de lichid (asociată în unele cazuri cu un aspect atrofic al plexului coroid); 3) mărirea spaţiului l.c.r., de exemplu consecutiv ablaţiei unei mase din encefal. Simptomele datorite pierderii lichidului sînt prompt înlăturate după injectarea intrarahidiană de soluţie salină sterilă.

Este evident, aşadar, că nu numai în virtutea faptului că creierul se scaldă în propriul său lichid cefalorahidian el este apărat de balotarea nocivă în interiorul craniului, dar că oscilaţiile simultane permanente ale valo-

rilor de formare şi reabsorbţie a lichidului asigură homeostaza hidraulică. Acest proces pare să fie direct; rămîne să considerăm acum dovezile unei protecţii biochimice şi mai importante pe care sistemul nervos o procură prin mecanismele de formare şi reabsorbţie a l.c.r.

Bariera hematoencefalică

Concepţia despre ultrafiltrat. În acord cu concepţiile cele mai vechi cu privire la alte membrane biologice, suprafeţele tisulare responsabile de elaborarea şi de reabsorbţia l.c.r. au fost socotite ca nişte simple filtre. Din unele puncte de vedere, l.c.r., se aseamănă cu un ultrafiltrat de plasmă: 1) l.c.r. tinde spre un echilibru cu sîngele urmînd variaţiile în concentraţie ale oxigenului, glucidelor, ureii, ionilor Na^+ şi Cl^- şi ale multor alte substanţe din sînge; 2) nici o substanţă anormală constatată în sînge nu se constată în mod normal în l.c.r. şi 3) producţia şi reabsorbţia l.c.r. sînt dependente de variaţiile presiunii osmotice din sînge, iar direcţia transportului de lichid prin membranele plexurilor coroide şi ale capilarelor parenchimatoase poate fi inversată. Totuşi ideea că l.c.r. este un ultrafiltrat este probabil mai simplă decît realitatea; concepţiile fizico-chimice despre un ultrafiltrat sau „dializat pur" provin din utilizarea în laborator a filtrelor de celofan sau porţelan. Nu există motiv *a priori* să credem că o membrană biologică se va comporta în exact acelaşi mod ca un filtru nebiologic; nici o membrană biologică nu s-a găsit pînă acum ca să posede exact aceste caracteristici. De altfel, barierele între sînge şi l.c.r. par să fie mai complexe din punct de vedere al structurii decît acele ce separă sîngele de lichidul extracelular, în majoritatea altor regiuni ale corpului. În sfîrşit, deoarece l.c.r. este produs şi conţinut în ţesut viu, şi deoarece el se amestecă în anumită măsură cu lichidul extracelular care scaldă toţi neuronii, elementele gliale etc., nu vom fi surprinşi să descoperim că l.c.r. conţine unele elemente în plus sau în minus faţă de compoziţia unui simplu dializat, chiar dacă în realitate, în mod iniţial, ar fi produs din acest dializat.

Anatomia barierei hematolichidiene şi a barierei hematoencefalice. Sîngele care intră în plexurile coroide este separat de l.c.r. printr-un perete endotelial, un strat de ţesut conjunctiv lax ţinînd de pia mater şi arahnoidă, şi printr-un epiteliu ependimar [16, 18, 38]. Endoteliul capilar coroidian este fenestrat în aşa fel încît asigură o barieră minimă difuziunii. Peretele capilar este înconjurat de o membrană bazală foarte subţire, care reprezintă singura barieră continuă între sînge şi spaţiile ţesutului subepitelial lax. Suprafaţa bazală a celulelor epiteliale cubice este mult cutată, iar pereţii celulelor învecinate sînt strîns interpătrunşi. Suprafeţele ventriculare ale epiteliului au o structură specializată sub forma unei margini „în perie". Uneori aceste celule au doi sau trei cili. La microscopul electronic, se constată că bordura „în perie" este compusă din pliuri membranoase foarte adînci şi bogate. Plexurile coroide produc probabil majoritatea l.c.r., deşi volumul şi compoziţia lui pot fi considerabil afectate local sau general de celelalte ţesuturi delimitante ale sale.

În parenchimul cerebral, endoteliul capilar este continuu, nefenestrat; celulele sînt aşezate în straturi şi par să fie sudate între ele prin prelungiri terminale [17] (fig. 523). Între aceste capilare şi elementele gliale adiacente şi celulele nervoase cu prelungirile lor, se găseşte o membrană bazală densă,

continuă. Această membrană bazală este, la rîndul ei, aproape complet acoperită de o teacă de prelungiri nevrogliale care acoperă aproximativ 85% din suprafaţa capilară totală; restul de capilare „nude" se găseşte în con-

Fig. 523. — Schiţă executată pe baza unei microfotografii electronice (× 6 500). Desenul inserat (i) se bazează pe o altă microfotografie electronică (× 90 000). Spaţiul alb reprezintă o celulă nevroglială cu unul din braţele sale principale şi cu o pereche de prelungiri perivasculare, care înconjură aproape complet un vas capilar. Cîmpul punctat reprezintă restul de ţesut parenchimatos, care cuprinde fibre nervoase, prelungiri nevrogliale etc. Capilarul conţine un eritrocit. Se poate vedea că endoteliul capilar este înconjurat de membrana bazală. În desenul inserat (i), este arătată joncţiunea a două celule endoteliale, această joncţiune fiind consolidată prin condensările terminale delimitante indicate de săgeţi. Se observă că membrana bazală este densă şi continuă şi că ea este de fapt comună atît endoteliului, cît şi celulei nevrogliale adiacente. (Desen adaptat după microfotografii din: Maynard E. A., Schultz R. L. şi Pease D. C., *Amer. J. Anat.*, 1957, *100*: 409).

tact direct cu celulele şi fibrele nervoase prin membrana bazală [17] (fig. 523). Această căptuşire a capilarelor de către prelungirile nevrogliale poate asigura un mecanism suplimentar sau poate chiar suficient pentru reglarea specială a schimburilor dintre sînge şi creier. Aceste particularităţi anatomice ale vaselor sanguine cefalorahidiene pot fi puse în legătură cu relaţiile

fiziologice speciale dintre torentul sanguin şi lichidul cefalorahidian şi lichidul interstiţial ale sistemului nervos; este posibil ca, prin aceste mijloace structurale, l.c.r. să-şi îndeplinească destinaţia sa chimică specială.

Fiziologia barierelor hematolichidiană şi hematoencefalică. L.c.r. şi creierul însuşi sînt protejate în mare măsură din punct de vedere biochimic printr-o homeostazie mai desăvîrşită decît alte ţesuturi [6, 31, 33]. Pigmenţii biliari, penicilina şi multe alte substanţe nu traversează în mod normal bariera sînge-l.c.r. şi bariera hematoencefalică, deşi în alte regiuni ele pătrund în ţesuturi cu uşurinţă. În cadrul barierei se menţine o diferenţă de pH de 0,2, iar OH^- şi H^+ sînt împiedicate de a pătrunde cu uşurinţă. Na^+, K^+, Ca^{++}, Mg^{++}, Cl^- şi HPO_4^- pot pătrunde numai după realizarea unei întîrzieri de 3—30 ori mai mare decît pentru transferul lor la nivelul altor regiuni*.

În mod similar, mulţi acizi organici pot fi aproape complet împiedicaţi să traverseze bariera. Pe de altă parte, în mod obişnuit, acizii neutri sau bazici pot pătrunde, deşi în mod lent. Glucoza pare să fie transportată în mod activ, în timp ce oxigenul şi bioxidul de carbon nu par să fie împiedicaţi în vreun mod de a traversa bariera. În condiţii patologice ca anoxia, inflamaţia sau dilacerările cerebrale, bariera poate fi distrusă parţial permiţînd o rapidă pătrundere a ionilor, acizilor organici etc.

Bariera lipseşte în reţeaua vasculară a tumorilor cerebrale. Acest fapt oferă un fundament pentru localizarea tumorilor cerebrale prin introducerea de indicatori radioactivi în torentul sanguin şi prin examinarea cu un scintilometru aplicat pe cap sau, în sfîrşit, prin introducerea unei sonde în creier în timpul operaţiilor chirurgicale. Bariera fiziologică lipseşte în mod normal în anumite regiuni speciale: corpul pineal, glanda hipofiză, porţiunile endocrine ale hipotalamusului, şi în *area postrema* [39]. Reglarea neuroendocrină şi electrolitică de către sistemul nervos central poate necesita un acces direct între neuroni şi curentul sanguin în aceste regiuni. Ele acomodează probabil sistemele receptoare centrale, care sînt declanşate de substanţele ce nu pot trece bariera în altă parte.

Existenţa unei bariere care interesează majoritatea sistemului nervos central poate fi considerată ca o măsură de protecţie împotriva perturbărilor ionice necorespunzătoare. După cum am arătat în capitolul al 2-lea, Na^+ şi K^+ joacă un rol important în transmiterea curenţilor activi înăuntrul sistemului nervos; fluctuaţiile Ca^{++}, K^+ şi Mg^{++} introduşi direct în creier provoacă efecte remarcabile şi uneori dezastruoase asupra reflexelor vasomotorii şi respiratorii; în mod similar concentraţiile H^+ şi OH^- pot fi nocive. Posedînd un mecanism de control al aportului de ioni, sistemul nervos poate fi apărat împotriva modificărilor prea bruşte, ale mediului său chimic. Poate că l.c.r. ar juca un rol şi în această privinţă; ori de cîte ori ioni sau alte substanţe sînt descărcate de celulă în timpul activităţii,

* Gradul pătrunderii substanţelor din plasmă în l.c.r. este mai greu de determinat decît ar părea din majoritatea experienţelor fiziologice, avînd în vedere că un volum *intracelular* foarte mare, ca şi volumul l.c.r. şi volumul *intercelular*, este disponibil pentru acumulare. Astfel, orice substanţă care traversează bariera cu o viteză moderată dar care intră cu repeziciune în celule, poate să apară în mod fals ca fiind „blocată" ca şi cum ea nu ar fi ajuns niciodată la l.c.r. Pentru a determina dacă un anumit constituient natural suferă un transport net în l.c.r. printr-o membrană anumită, gradul transferului în ambele direcţii prin acea membrană trebuie să fie măsurat în condiţii invariabile [29].

ei vor fi diluaţi în rezervorul relativ mare de l.c.r. şi, în consecinţă, vor provoca perturbări locale minime [32]. Trebuie să observăm că părţile cele mai active ale creierului (substanţa cenuşie) sînt orientate spre suprafeţele subarahnoidiană şi ventriculară (l.c.r.). Probabil că l.c.r. este de asemenea un rezervor, care cuprinde aproximativ acele substanţe care sînt pierdute în timpul descărcării neuronale, dar care trebuie să fie înlocuite din nou în timpul refacerii. În loc de a fi aruncate în curentul sanguin, se pare că ele sînt economisite în interiorul l.c.r. de unde ar putea fi preluate cu mai multă uşurinţă [32]. *Bariera asigură pe deplin mecanismele prin care l.c.r. poate acţiona ca un tampon al sistemului nervos, nu numai împotriva noxelor fizice complexe dar şi împotriva perturbărilor chimice diverse.*

BIBLIOGRAFIE

1. AYALA G. — *Z. Neurol. Psychiat.*, 1923, *84* : 42.
2. BRIERLEY J. B. — *J. Neurol. Psychiat.*, 1950, *13* : 203.
3. BRIERLEY J. B. — P. 121—135 în : *Metabolism of the nervous system*, Richter D., ed. New York, Pergamon Press, 1957.
4. BRIERLEY J. B. şi FIELD E. J. — *J. Anat. Lond.*, 1948, *82* : 153.
5. CHANG J. J. şi HILD W. — *J. cell. comp. Physiol.*, 1959, *53* : 139.
6. DAVSON H. — *Physiology of the ocular and cerebrospinal fluids*, London, Churchill, 1956, VIII, 388 p.
7. FLEXNER L. B. — *Quart. Rev. Biol.*, 1933, *8* : 397.
8. FLEXNER L. B. — *J. Biol. Chem.*, 1938, *126* : 619.
9. HENRY J. P., GAUER O. H., KETY S. S. şi KRAMER K. — *J. clin. Invest.*, 1951, *30* : 292.
10. HILD W., CHANG J. J. şi TASAKI I. — *Experientia*, 1958, *14* : 220.
11. HOLBOURN A. H. S. — *Lancet*, 1943, *245* : 438.
12. HOLBOURN A. H. S. — *J. Neurosurg.*, 1944, *1* : 190.
13. KETY S. S. — Comunicare personală.
14. KEY E. A. H. şi RETZIUS G. — *Studien in der Anatomie des Nervensystems und des Bindegewebes*, Stockholm, Samson och Wallin, 1875—1876.
15. LERICHE R. — *Lyon Chir.*, 1920, *16* : 638.
16. MAXWELL D. S. şi PEASE D. C. — *J. biophys. biochem. Cytol.*, 1956, *2* : 467.
17. MAYNARD E. A., SCHULTZ R. L. şi PEASE D. C. — *Amer. J. Anat.*, 1957, *100* : 409.
18. MILLEN J. W. şi ROGERS G. E. — *J. Biophys. biochem. Cytol.*, 1956, *2* : 407.
19. PAGE F. — *Lancet*, 1953, *264* : 1.
20. PATEK P. R. — *Anat. Rec.*, 1944, *88* : 1.
21. POMERAT C. M. — p. 162 în : Windie, W. F., ed. *Biology of neurologlia*, Springfield Illinois, Charles C. Thomas, 1958.
22. PUDENZ R. H. şi SHELDON C. H. — *J. Neurosurg.*, 1946, *3* : 487.
23. PUECH P., GUILLY P., MORICE J. şi BRUN M. — *Proc. Roy. Soc. Med.*, 1948, *41* : 722.
24. QUECKENSTEDT H. — *Dtsch. Z. Nervenheilk.*, 1916, *55* : 325.
25. RYDER H. W., ESPEY F. F., KIMBELL F. D., PENKA E. J., ROSENAUER A., POLOLSKY B. şi EVANS J. P. — *J. Lab. clin. Med.*, 1953, *41* : 428.
26. SAVITSKY N. şi KESLLER N. M. — *Arch. Neurol. Psychiat. (Chicago)*, 1938, *39* : 988.
27. SCHALTENBRAND G. — *Lancet*, 1953, *264* : 805.
28. SCHULTZ R. L., MAYNARD E. A. şi PEASE D. C. — *Amer. J. Anat.*, 1957, *100* : 369.
29. SELVERSTONE B. — p. 147—167 în : Wolstenholme G. E. W. şi O'Connor C. M., eds. *Ciba Foundation symposium on the cerebrospinal fluid production, circulation and absorbtion*, London, Churchill, 1958.

30. TASAKI I. şi CHAND J. J. — *Science*, 1958, *128* : 1 209.
31. TSCHIRGI R. D. — p. 34 în : *The biology of mental health and disease*, Millbank Memorial Fund., New York, Hoeber, 1952.
32. TSCHIRGI R. D. — Comunicare personală.
33. WALLACE G. B. şi BRODIE B. B. — *J. Pharmacol.*, 1940, *70* : 418.
34. WANG J. C. — *J. gen. Physiol.*, 1948, *31* : 259.
35. WEED L. H. — *J. Med. Res.*, 1914, *31* : 57.
36. WEED L. H. şi MCKIBBEN P. S. — *Amer. J. Physiol.*, 1919, *48* : 512.
37. WEED L. H. şi MCKIBBEN P. S. — *Amer. J. Physiol.*, 1919, *48* : 531.
38. WISLOCKI G. B. şi LADMAN A. J. — p. 55 în : *Ciba foundation symposium on the cerebrospinal fluid production, circulation and absorbtion*, Wolstenholme G. E. W. şi O'Connor C. M., eds., London, Churchill, 1958.
39. WISLOCKI G. B. şi LEDUC E. — *J. comp. Neurol.*, 1952, *96* : 371.
40. WOLSTENHOLME G. E. W. şi O'CONNOR C. M. eds. — *Ciba foundation simposium on the cerebrospinal fluid production, circulation and absorbtion*, London, Churchill, 1958, 335 p.

Partea a X-a

Sistemul digestiv şi sistemul urinar

Capitolul al 42-lea

Funcţiile generale ale sistemului digestiv

Paul F. Fenton

Structură şi funcţiune

Glandele
Musculatura
Sfincterele
Vezicula biliară
Inervaţia

Alimentele

Enzimele

Natura enzimelor
Factorii care influenţează activitatea enzimelor

Secreţia şi absorbţia

Permeabilitatea celulară
Secreţia
Absorbţia

Motilitatea tractului digestiv

Peristaltismul
Ritmul tonicităţii
Segmentarea ritmică
Mişcările pendulare
Mişcările stratului *muscularis mucosae*
Integrarea şi controlul motilităţii
Metabolismul musculaturii gastrointestinale

Integritatea organismelor vii poate fi menţinută numai dacă sînt disponibile substanţele adecvate pentru a înlesni reacţiile de oxidare producătoare de energie şi pentru a procura pietrele de construcţie pentru refacere, creştere şi reproducere. Organismele cu structura simplă, cum sînt protozoarele, pot să se hrănească prin difuziune sau fagocitoză, digestia avînd loc intracelular. La vertebrate, un sistem digestiv foarte bine specializat transformă alimentele ingerate în entităţi chimice, care sînt transportate cu uşurinţă de aparatul circulator. Aceste sisteme digestive sînt compuse dintr-o mare varietate de elemente structurale şi sînt capabile de a îndeplini numeroase funcţiuni variate. Din punctul de vedere al structurii şi al funcţiilor, sistemele digestive ale vertebratelor sînt foarte bine adaptate pentru îndeplinirea eficientă a proceselor de digestie şi absorbţie. Dublarea funcţiunii, ades întîlnită, este responsabilă cel puţin parţial pentru

faptul că digestia şi absorbţia pot fi reduse în caz de boală, dar sînt rareori abolite în întregime. Limita de siguranţă astfel oferită (o formă a controlului erorilor) este o caracteristică fundamentală a sistemelor biologice.

Structură şi funcţiune

În esenţă, tractul digestiv este un tub destinat pentru sarcina de a primi, de a digera şi de a absorbi substanţele chimice care constituie hrana ingerată. În general, tubul digestiv se compune dintr-o căptuşală interioară, *mucoasa,* compusă din epiteliu şi ţesut conjunctiv (*lamina propria);* mucoasa este la rîndul ei înconjurată de o serie de învelişuri musculare. În cele mai multe părţi ale tractului digestiv mucoasa este delimitată de către un strat muscular subţire, *muscularis mucosae.* Ţesutul conjunctiv lax eşezat sub *muscularis mucosae* (cînd aceasta din urmă este prezentă) este numit *submucoasă (submucosa).* Aceasta, la rîndul ei, este înconjurată de cele 2—3 straturi ale musculaturii netede, în jurul cărora este dispus un înveliş de ţesut conjunctiv, seroasa (*serosa*). În intestinul subţire, mucoasa este foarte mult cutată formînd astfel *vilozităţile intestinale* (*intestinae villi*), a căror funcţiune principală este evident prezentarea unei suprafeţe mari de absorbţie prin care materialele alimentare digerate pot fi transferate la sistemul circulator. S-a apreciat că raportul dintre suprafaţa mucoasă şi suprafaţa seroasă în cazul intestinului subţire de cîine este 8,5 : 1. Din punct de vedere histologic, epiteliul pavimentos stratificat al cavităţii bucale, faringelui şi esofagului face loc unui simplu epiteliu cilindric la nivelul cardiei, intrarea esofagului în stomac. Acest din urmă tip de epiteliu, care probabil este cel mai bine adaptat pentru trecerea rapidă a apei şi solvaţilor din lumen în sistemul circulator sau din torentul sanguin în lumen, se găseşte pretutindeni în stomac şi în intestinul subţire şi intestinul gros. Epiteliul pavimentos apare din nou numai în regiunea anală.

Glandele. Numeroasele invaginaţii ale mucoasei formează glandele ale căror celule secretă multe din importantele lichide digestive şi lubrefiante. Alte secreţii sînt produse de formaţiuni glandulare mari care se găsesc în afara tractului digestiv, dar care sînt legate cu acestea prin canale care transportă secreţiile glandelor în lumenul tractului digestiv. Glandele care se colorează mai mult sau mai puţin specific pentru mucină sînt denumite glande mucoase ; foarte frecvent, glandele care nu se colorează caracteristic pentru mucină sînt numite fără deosebire glande seroase.

După tipul de secreţie produsă, se poate face o clasificare rudimentară în 3 grupe : 1) glandele de tip mucos, care în mod obişnuit produc o secreţie foarte vîscoasă, bogată în mucină (există unele excepţii importante). Acţiunea lor principală este de a lubrefia conţinutul tractului alimentar. Glandele mucoase ale stomacului ajută la protejarea mucoasei împotriva acţiunii erozive a acidului clorhidric. 2) Glandele seroase, pe de altă parte, produc un lichid apos subţire, şi se găsesc în primul rînd în cavitatea bucală, stomac şi intestinul subţire. Glanda parotidă şi pancreasul sînt exemple importante pentru acest tip de glande. 3) Glandele mixte conţin celule atît de natură mucoasă, cît şi seroasă. Ele se găsesc în multe părţi ale tractului alimentar, dar două exemple importante sînt glanda submaxilară şi glanda sublinguală.

Densitatea maximă a glandelor este în stomac şi intestinul subţire, cele două organe care produc cele mai mari modificări mecanice şi chimice ale alimentelor ingerate. În stomac, glandele sînt de tipul tubular, simplu, ramificat, conţinînd 4 tipuri esenţiale de celule: 1) celulele parietale, responsabile pentru producţia de acid clorhidric; 2) celulele principale, care secretă pepsinogen; 3) celulele mucoase ale gîtului, care produc mucusul; şi 4) celule argentafine cu o funcţiune necunoscută. În regiunea pilorică a stomacului, glandele devin mai profunde şi mai intens ramificate; ele conţin celule care se aseamănă celulelor principale şi celulelor

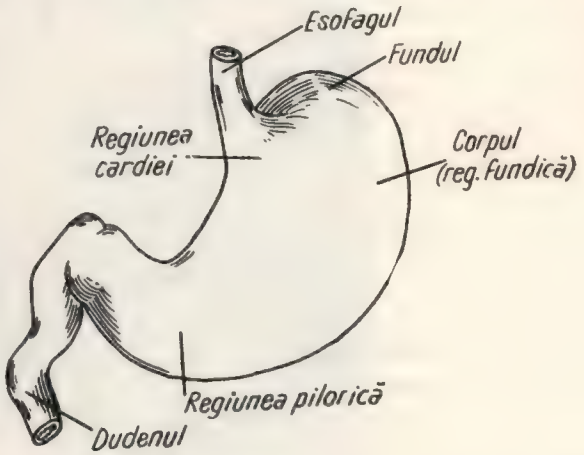


Fig. 524. — Subdiviziunile stomacului uman. (După Montagna, *Comparative anatomy*, New York, John Wiley & Sons, 1959).

mucoase ale gîtului. Pot fi prezente şi cîteva celule parietale. Absenţa unui număr mare de celule producătoare de acid permite regiunii pilorice a stomacului să înceapă neutralizarea chimului acid, preparîndu-l pentru pătrunderea lui în duoden. În aparenţă, porţiunea din duoden care conţine glandele Brunner nu este prea diferită de regiunea pilorică. Există azi dovezi importante că secreţia regiunii pilorice a stomacului se aseamănă cu secreţia primei porţiuni a duodenului.

Musculatura. Musculatura porţiunii superioare a esofagului constă din muşchi striaţi capabili să participe la actul voluntar al deglutiţiei. Porţiunea mijlocie conţine unele fascicule musculare netede pe lîngă fibrele striate; partea inferioară nu conţine de loc fibre musculare striate. Fasciculele musculare netede ale esofagului nu sînt dispuse după modelul obişnuit de straturi circulare şi longitudinale, tipice pentru celelalte părţi ale tractului alimentar, deşi pot fi recunoscute două straturi distincte. Stratul longitudinal, extern, este prezent pretutindeni în stomac şi în intestinul subţire şi gros, dar este oarecum incomplet în intestinul gros. Stratul circular tinde să devină mai pronunţat spre porţiunea caudală a canalului alimentar. Este vizibil şi un al treilea strat muscular, stratul oblic.

Stomacul se deosebeşte considerabil ca formă de celelalte porţiuni tubulare ale sistemului digestiv (fig. 524) şi are funcţiuni uşor diferite. Deşi digestia are loc în stomac, acest organ deserveşte scopul foarte util de rezervor care influenţează în mod considerabil consistenţa fizică şi presiunea osmotică a conţinutului său şi viteza cu care acest conţinut este dus la structurile delicate ale intestinului subţire.

Sfincterele. Majoritatea interpretărilor mai vechi privind mişcările chimului de la o porţiune la alta a tractului digestiv se bazau pe funcţia presupusă a sfincterelor respective: cardia, pilorul, sfincterul ileocecal şi sfincterele anale — intern şi extern. La om, cardia adesea nu este distinctă — este mai mult un sfincter funcţional decît anatomic. Pe de altă parte,

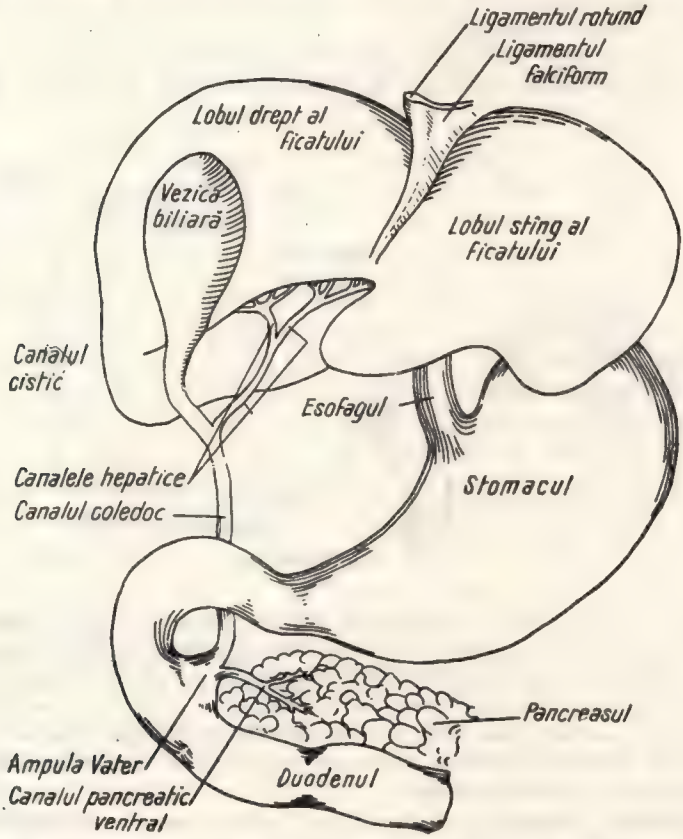


Fig. 525. — Ficatul şi vezicula biliară la om. (După Montagna, *Comparative Anatomy*, New York, John Wiley & Sons, 1959).

pilorul este format dintr-o îngroşare distinctă a fibrelor circulare ale stratului *muscularis externa* şi de infiltrarea ţesutului conjunctiv în stratul muscular, dar ablaţia sfincterului piloric nu pare să influenţeze viteza de golire a stomacului nici să modifice în vreun fel secvenţa de fenomene mecanice din stomac şi intestin. Sfincterul ileocecal şi sfincterul anal intern constau în esenţă de asemenea din straturi îngroşate de musculatură netedă. Totuşi sfincterul anal extern conţine din belşug musculatură striată.

Vezicula biliară. Deşi bila nu conţine enzime importante, ea este totuşi o secreţie digestivă de importanţă considerabilă. Ea conţine agenţi tensioactivi, sărurile biliare, care participă îndeaproape la digestia şi absorbţia lipidelor şi altor substanţe liposolubile. Secretată de celulele parenchimatoase hepatice, bila este transportată spre colecist de o reţea întortochiată

de canale; aci, în colecist, o mare parte din bilă este înmagazinată pînă cînd este solicitată în procesul digestiv. Suprafaţa internă a colecistului constă dintr-un epiteliu cilindric înalt, care sugerează o funcţie secretoare sau

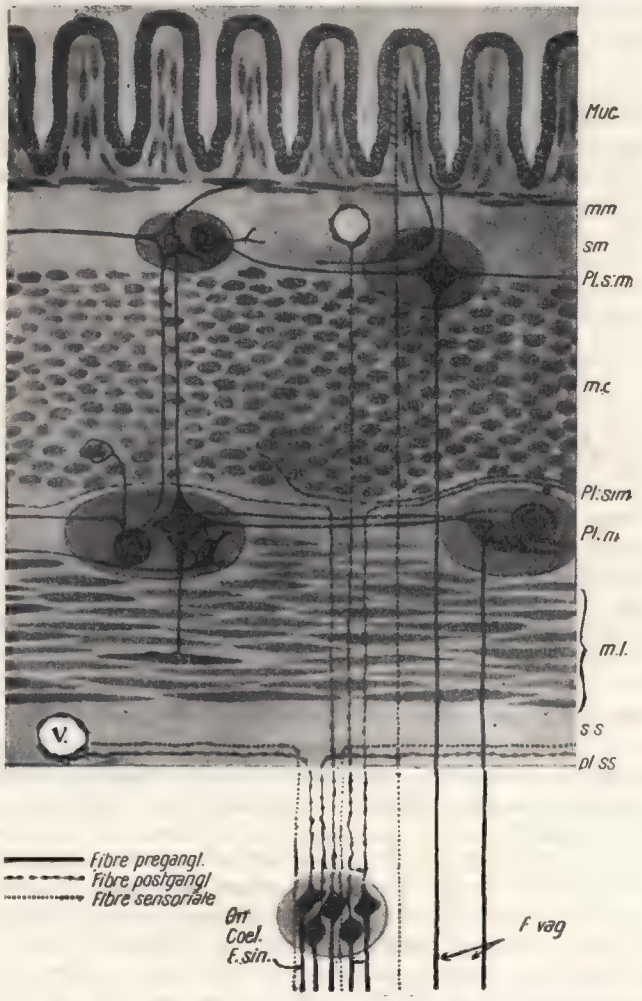


Fig. 526. — Reprezentarea diagramatică a relaţiilor elementelor plexurilor intestinale (aşa cum sînt văzute în secţiunea longitudinală a peretelui intestinal). *Muc.* — mucoasa; *m.m.* — *muscularis mucosae*; *s.m.* — submucoasa; *Pl.s.m.* — plexul submucos; *m.c.* — muşchi circular; *Pl.sim.* — plexul simpatic; *Pl.m.* — plexul mienteric; *m.l.* — muşchi longitudinal; *s.s.* — subseroasă; *pl.s.s.* — plexul subseros; *Gn.cel.* — ganglion celiac; *F.sim.* — fibre simpatice; *F.vag.* — fibre vagale; *V.* — vase. (Din Hill, *Philos, Trans.*, 1927, *B215*: 375).

de absorbţie. În adevăr, există multe dovezi că mucoasa care căptuşeşte colecistul modifică considerabil compoziţia bilei. Sub mucoasă este un strat de fibre musculare laxe dispuse neregulat, amestecate cu ţesut conjunctiv elastic (fig. 525).

Inervaţia. Investigaţiile mai vechi asupra activităţii motorii a tractului digestiv au arătat că această funcţie ar putea fi menţinută chiar dacă se secţionează întreaga inervaţie extrinsecă ce deserveşte ţesutul respectiv. Mişcările ritmice minuţios integrate ale stomacului şi intestinelor pot fi modificate de aceşti nervi extrinseci, dar ele se pot produce şi în absenţa lor. Două reţele complicate de celule nervoase joacă roluri importante în funcţionarea automată a tractului digestiv: una este plexul mienteric Auerbach, cealaltă plexul submucos Meissner. Unii autori au atras atenţia asupra existenţei a nu mai puţin de 5 plexuri distincte în peretele intestinului. Fibrele preganglionare ale sistemului parasimpatic fac sinapsă cu celulele plexurilor mienterice, în timp ce fibrele simpatice postganglionare inervează direct musculatura netedă, glandele şi vasele sanguine. Fibrele simpatice pot forma plexurile intramusculare şi submucoase (fig. 526).

Alimentele

Funcţiunea principală a tractului digestiv este transferul substanţelor alimentare din lumenul gastro-intestinal în sistemul circulator. Unele din substanţele chimice implicate — hidraţii de carbon, lipidele, proteinele, mineralele, vitaminele, apa — joacă roluri binecunoscute în linii mari. Ele servesc ca surse de energie, ca material structural, sau ca elemente de reglare a proceselor metabolice. Totuşi ţesuturile animale şi vegetale consumate de om conţin numeroase alte entităţi chimice, al căror rol posibil este puţin cunoscut. Unii din aceşti compuşi sînt capabili să stimuleze activitatea secretoare sau motorie în una sau alta din porţiunile tractului digestiv. Chiar dacă ar fi numai pentru acest motiv, ar fi de dorit să ştim mai mult despre natura lor chimică.

Hidraţii de carbon din alimentaţia obişnuită la om provin aproape exclusiv din alimente vegetale. În raport cu cantităţile consumate, amidonul şi zaharoza se situează absolut în prima linie. Amidonul este un polizaharid relativ insolubil, care nu poate trece uşor prin membranele vii. Mai înainte ca el să poată trece din lumenul tractului digestiv în sistemul circulator, amidonul trebuie să fie hidrolizat în glucoză, care este hidrosolubilă şi uşor difuzibilă. Zaharoza, un dizaharid, este de obicei hidrolizată în glucoză şi fructoză mai înainte ca să se producă absorbţia. Cînd se ingerează cantităţi mari din acest zahăr, o parte se absoarbe fără hidroliză prealabilă. O astfel de zaharoză nemodificată nu este utilizată de organism, ci este excretată nemodificat. Celulozele şi hemicelulozele din pereţii celulari ai plantelor constituie un alt grup important de hidraţi de carbon. Aceste substanţe determină în mare măsură digestibilitatea ţesutului vegetal, deoarece ele închid aşa de strîns conţinutul celular util din punctul de vedere al nutriţiei, încît enzimele digestive nu au uşor acces la acesta. Deoarece celulozele şi hemicelulozele sînt puţin atacate de enzimele digestive sau chiar de bacteriile intestinale, aceste materiale constituie cea mai mare parte a „balastului" din alimentaţie. Efectul balastului asupra diferitelor funcţiuni gastrointestinale va fi discutat într-un capitol ulterior.

Cantităţi importante de lipide şi proteine provin atît din alimente vegetale, cît şi din alimente animale. Din numeroase substanţe care pot fi clasificate ca lipide, trigliceridele acizilor graşi superiori sînt, din punct

de vedere cantitativ, cele mai importante. Fosfolipidele se găsesc de asemenea în cantităţi apreciabile. Proteinele sînt cu mult cele mai complexe substanţe găsite în alimente. Aceşti compuşi cu o greutate moleculară excepţional de mare sînt de regulă insolubili în apă şi trebuie să fie digeraţi mai înainte de a fi luaţi în primire în mod eficient de celulele absorbante.

Tractul digestiv nu este numai poarta de intrare pentru substanţele alimentare principale, dar este adesea primul sistem organic lezat de deficienţele de nutriţie. Astfel de leziuni, la rîndul lor, pot duce la tulburări progresive ale digestiei şi asimilaţiei.

Enzimele

Scurt istoric. Hidroliza glucidelor, grăsimilor şi proteinelor se produce *in vitro* cu o viteză aşa de mică, sau necesită condiţii aşa de drastice, încît nu poate fi vorba de un mecanism fiziologic. Printre progresele fundamentale ce stau la baza concepţiei noastre moderne asupra digestiei catalizate de enzime sînt: lucrarea lui Wharton şi Silvius care a atras atenţia asupra glandelor salivare ca factori activi posibili în digestia alimentelor, lucrarea lui van Helmont şi Borelli privind stomacul ca un organ al digestiei, şi scrierile lui Spallanzani şi Réaumur referitoare la acţiunea digestivă a sucului gastric. Observaţiile lui Beaumont au dus direct la încercările lui Claude Bernard de a experimenta fistulele gastrice pe animalele de laborator. Acest procedeu a fost utilizat cu succes de Heidenhain şi Pavlov.

Descoperirea lui Kirchoff în 1814 referitor la digerarea amidonului de către amilaza din malţ a fost urmată curînd de o demonstraţie a proprietăţilor amilolitice ale salivei. În 1837, Berzelius a caracterizat fermentaţia ca un proces catalitic şi a contribuit astfel la studiile ce-au dus la recunoaşterea enzimelor drept catalizatori organici.

Natura enzimelor. Enzimele sînt catalizatori organici de natură proteică, elaboraţi de celulele vii şi capabili să modifice viteza reacţiilor chimice, fără să fie distruse sau modificate durabil în timpul reacţiei. Unele reacţii se desfăşoară aşa de lent în absenţa enzimei corespunzătoare, încît enzima apare capabilă de a declanşa anumite reacţii chimice. Mecanismul prin care acţionează numeroase enzime (dacă nu toate) constă în combinarea temporară cu substratul şi prin reducerea energiei de activare. De exemplu, energia de activare pentru descompunerea peroxidului de hidrogen spre a da apă şi oxigen este de 18 000 cal./mol. Energia de activare este de numai 11 700 cal./mol, cînd reacţia este catalizată de către platina coloidală, şi scade la 5 500 în prezenţa catalazei hepatice.

Enzimele sînt de obicei denumite în conformitate cu substraturile lor sau cu sarcina pe care o au de îndeplinit, adăugîndu-se sufixul *ază*. Totuşi, în practica obişnuită se utilizează încă numele tradiţionale date unor enzime, cînd au fost descoperite. Astfel este potrivit să vorbim despre pepsină şi tripsină, deşi ptialina este mai frecvent numită azi, în general, amilaza salivară. Reacţiile enzimatice sînt reversibile, deşi faza endergonică poate avea nevoie să fie cuplată cu o reacţie exergonică adecvată. Capacitatea unor enzime digestive de a cataliza o reacţie în ambele sensuri a fost demonstrată. Proteazele în special au fost utilizate pentru studierea sintezei catenelor peptidice ca modele posibile pentru sinteza intracelulară a proteinelor.

Enzimele prezintă un grad înalt de *specificitate*, adică acţiunea lor este limitată la tipuri specifice de substraturi. Specificitatea absolută a en-

zimelor digestive a fost recunoscută de mult. Astfel o enzimă proteolitică nu va hidroliza glucidele sau lipidele. Carbohidrazele nu vor descompune lipidele sau proteinele, şi nici lipazele nu vor exercita vreo acţiune asupra glucidelor sau proteinelor. Specificitatea se extinde chiar şi mai mult. Maltaza acţionează în grad important numai asupra α-glucosidelor şi nu asupra β-glucosidelor. Pe de altă parte, o analiză detaliată a unor procese enzimatice relativ complexe a arătat clar că enzimele pot îndeplini mai mult decît o singură funcţiune. Astfel, enzimele proteolitice pot descompune nu numai catenele peptidice, ci şi anumite lanţuri esterice specifice. Solicitările structurale ale substratelor au fost cercetate cel mai intens în cazul enzimelor proteolitice. Deşi toţi membrii acestei categorii posedă în comun capacitatea de a desface legătura peptidică, ei diferă foarte mult unul de altul în ce priveşte exigenţele pentru celelalte condiţii structurale care determină capacitatea lor de a rupe o legătură peptidică dată. Astfel se cunosc trei grupe mari de enzime proteolitice. Aminopeptidazele sînt exopeptidaze, care hidrolizează catenele peptidice la nivelul porţiunii terminale a unui lanţ peptidic, cu condiţia ca lanţurile să fie în vecinătatea unei grupări aminice libere (terminale) iar atomul de carbon dintre grupa liberă amino şi legătura peptidică să posede o catenă laterală, fie din grupa benzil, fie din grupa p-hidroxibenzil. Carboxipeptidazele sînt exopeptidaze care scindează catenele peptidice adiacente unei grupări libere (terminale) carboxil. Exigenţele catenelor laterale sînt aceleaşi ca şi la aminopeptidaze. Proteinazele sînt endopeptidaze care desfac catenele peptidice foarte îndepărtate de poziţia terminală a lanţului peptidic, catena laterală trebuind să fie : pentru pepsină şi chimotripsină, benzil sau p-hidroxibenzil ; pentru tripsină, aminobutil sau guanidopropil. Catena laterală a grupului benzil este aceea care se găseşte în fenilalanină, grupul p-hidroxibenzil este cel din tirozină, gruparea aminobutil se găseşte în lizină, iar gruparea guanidopropil în arginină. Dovezile cu privire la exigenţele structurale ale substratului, ca şi informaţiile referitoare la acţiunea cationilor [29] în cataliză au dus la dezvoltarea concepţiilor despre combinarea enzimei şi substratului la nivelul unuia sau mai multor sedii active din molecula proteinei enzimatice. Tehnici relativ noi de determinare a secvenţei aminoacizilor în moleculele proteice au dus la unele informaţii asupra compoziţiei acestor sedii active.

Factorii care influenţează activitatea enzimelor. În general, creşterea concentraţiei substratului determină creşterea activităţii unei enzime. Totuşi s-a constatat frecvent că o creştere a concentraţiei substratului peste un maxim specific duce la o diminuare progresivă a activităţii enzimatice. Creşterea concentraţiei enzimei într-un sistem dat duce de obicei la o creştere a vitezei modificării chimice. Influenţa temperaturii este interesantă. Coeficienţii de temperatură (raportul vitezelor de reacţie la intervale de 10°C), pentru majoritatea enzimelor sînt situate între 1,3 şi 3,5. Astfel, creşterea temperaturii la care se produce reacţia măreşte viteza de reacţie. Deoarece enzimele sînt proteine, există o limită superioară definită ; cele mai multe enzime sînt distruse, dacă sînt supuse unei temperaturi de 80°C sau mai înalte. Punctul de echilibru între efectul accelerator al temperaturii crescînde şi efectul distructiv al căldurii este situat de obicei între 40 şi 50°C, dar poate fi şi mai jos. Este probabil mai mult decît o coincidenţă întîmplătoare faptul că în organismele mamiferelor, enzimele acţionează la o temperatură ceva mai mică decît 40°C. Efectele temperaturii

au fost analizate cu grijă de Sizer [28]. Un alt factor critic în ambianța enzimelor este concentrația ionilor de hidrogen. Pentru fiecare enzimă există o limită anumită de concentrație a ionilor de hidrogen la care enzima are o activitate optimă. În cazul pepsinei, această zonă optimală este situată la un pH între 1,5 și 2,0, deși anumite peptide simple sînt descompuse în mod optim de către pepsină la un pH de 4,0. Amilaza salivară și amilaza pancreatică prezintă o activitate optimă la un pH aproape de neutralitate, arginaza hepatică acționează mai rapid la un pH de 9,5—9,9.

Un număr de enzime digestive sînt elaborate într-o formă incapabilă de cataliză. Acestea sînt numite proenzime sau zimogeni. Transformarea în enzimă activă este uneori o reacție autocatalitică, dar în unele cazuri este necesară intervenția unei kinaze. Cel mai mult studiat dintre acești agenți este enterokinaza, produsă de glandele intestinului subțire și capabilă să transforme tripsinogenul în tripsină. Activatori de o categorie oarecum diferită sînt: 1) anumite metale, de exemplu, calciul în activarea adenozintrifosfatazei, clorurile pentru amilaza salivară; 2) agenții care influențează starea substratului, de exemplu sărurile biliare și acțiunea lipazei pancreatice asupra unui triglicerid; și 3) substanțe protectoare, de exemplu, proteinele inerte și ureaza în prezența unui metal greu toxic. Pe de altă parte, o mare varietate de agenți au capacitatea de a inhiba sau aboli activitatea enzimatică. Exemple din acestea sînt bine cunoscute: metalele grele, cianurile, fluorurile, lumina ultravioletă și infraroșie (în unele cazuri, lumina obișnuită), inhibitorii naturali organici care se produc (aceștia sînt frecvent citați pentru a explica de ce tractul digestiv nu se digeră în mod obișnuit pe sine însuși și de ce paraziții intestinali reușesc să supraviețuiască) și, în sfîrșit, anticorpii specifici pe care îi dezvoltă organismele, dacă se injectează intravenos repetat [30] doze mici dintr-o enzimă.

Secreția și absorbția[10, 11, 13, 14, 18]

Două din cele mai importante procese ce se desfășoară în tractul digestiv, secreția sucurilor digestive și absorbția substanțelor alimentare digerate, implică trecerea solvenților și soluțiilor prin membranele semipermeabile. Ambele procese necesită intervenția mediatoare a unor reacții chimice specifice și consumul de energie. Ambele procese pot funcționa simultan — dacă nu în aceeași regiune a tractului digestiv, cel puțin în zone strict învecinate.

Permeabilitatea celulară. S-a acumulat o literatură prodigioasă cu privire la problema permeabilității celulare. Studiul clasic al lui Overton [25] a stabilit anumite legi ale permeabilității celulelor, legi care, în ansamblul lor, au fost amplu confirmate de cercetările mai moderne [8, 20]. Compușii care de obicei pătrund în celulă cel mai rapid sînt hidrocarburile, esterii, acizii organici și bazele, și alcoolii, aldehidele și cetonele relativ nesubstituite. Substituirea grupelor hidroxilice suplimentare face să descrească viteza de penetrație. În ce privește compușii polari ca zaharurile și aminoacizii, este de așteptat să pătrundă numai în mod lent prin straturile de lipoizi ale membranei celulare. Totuși acești importanți compuși metabolici intră în celulă cu viteze considerabile, prin procese care aparent se găsesc sub control endocrin. Transportul activ al moleculelor care sînt doar ușor lipo-

solubile necesită un dispozitiv producător de energie. Apariţia unor cantităţi crescute de zaharuri fosforilate în mucoasa intestinală în timpul absorbţiei zaharului a fost interpretată uneori ca un dispozitiv pentru menţinerea unui gradient ridicat de difuziune prin membrana celulară. Totuşi acest fenomen poate reflecta bine o accelerare a reacţiilor producătoare de energie în oxidarea glucidelor.

În mod tradiţional, relaţia dintre viteza de penetraţie a unei substanţe şi solubilitatea sa în grăsimi a fost interpretată ca un argument că membrana celulară este esenţialmente de natură lipoidă. Analiza chimică a membranei eritrocitelor [26] a arătat că două fosfolipide, cefalina şi lecitina, şi colesterolul reprezintă aproximativ 90% din fracţiunea totală de lipide. De asemenea s-a arătat că membrana eritrocitului conţine o cantitate dozabilă de proteine. Prezenţa proteinelor a sugerat că există o foarte importantă posibilitate ca lanţurile polipeptidice unite între ele să fie responsabile pentru faptul că membrana celulară se comportă ca o sită în condiţii specifice.

S-a observat că unele molecule foarte mici pătrund mai rapid decît ar fi de presupus în conformitate cu liposolubilitatea lor. Astfel de observaţii au dus la încercările de a formula o descriere a membranei celulare ca fiind compusă dintr-un strat de lipide cu proteine adsorbite, stratul de lipide conţinînd pori foarte mici care permit trecerea extraordinar de rapidă a moleculelor foarte mici cu liposolubilitate mică. Transportul printr-o astfel de membrană poate decurge prin procese diferite: 1) prin dizolvarea în lipidele membranei; 2) prin trecerea prin pori; 3) prin combinarea temporară cu un constituent al membranei.

Harris [18] a strîns dovezi pentru fiecare din aceste procese. O formulare a structurii membranei celulare este aceea dată de Davson şi Danielli [14]. Ei au presupus că este vorba de foarte puţine straturi de substanţe lipoide şi un strat adsorbit de proteine (fig. 527). Concepţia, potrivit căreia membrana celulară este un mozaic de zone lipidice şi proteice, prezintă de asemenea atracţie [19].

Oricare ar fi natura morfologică şi chimică a membranei, permeabilitatea poate fi definită ca gradul de rezistenţă opusă trecerii unei substanţe ce traversează membrana sub influenţa unei forţe motrice. Aceasta din urmă apare ca fiind dublă: în unele cazuri, trecerea poate fi doar rezultatul unui gradient de difuziune (diferenţa de concentraţie a substanţei specifice de cele două părţi ale membranei); în alte cazuri, forţa motrice apare ca o reacţie chimică specifică sau ca un lanţ de reacţii implicate în transportul substanţei prin membrană. În caz că penetraţia are loc fără intervenţia celulei însăşi, viteza unei astfel de penetraţii este dirijată nu numai de gradientul de concentraţie, ci şi de liposolubilitatea şi de volumul molecular al solvatului. Dacă este vorba de un transfer activ, este necesară o sursă de energie şi viteza de pătrundere poate fi considerabil modificată prin interferarea cu mecanismul oxidativ.

Oricît de incomplet ar fi ceea ce cunoaştem despre permeabilitatea celulară, ştim încă şi mai puţin despre permeabilitatea tuturor grupelor de celule care compun membrana absorbantă a tractului digestiv.

Secreţia. Deşi sucurile digestive sînt compuse în primul rînd din apă, electroliţi şi proteine, ele diferă mult în ce priveşte conţinutul lor în aceste substanţe [2]. Substanţele care constituie secreţiile digestive sînt obţinute în ultimă instanţă din torentul sanguin, şi unele produse secundare din timpul formării secreţiilor sînt readuse în sînge.

Secreţia nu este o simplă scurgere în afară de apă şi substanţe dizolvate. Ea implică un consum de energie; secreţia este o formă de travaliu. Ludwig a arătat în 1851 că blocarea canalului glandei submaxilare şi stimularea fibrelor coardei timpanului declanşează o secreţie salivară în ciuda faptului că presiunea hidrostatică în canal depăşeşte presiunea sanguină. Compoziţia foarte variabilă a secreţiilor digestive este o nouă dovadă

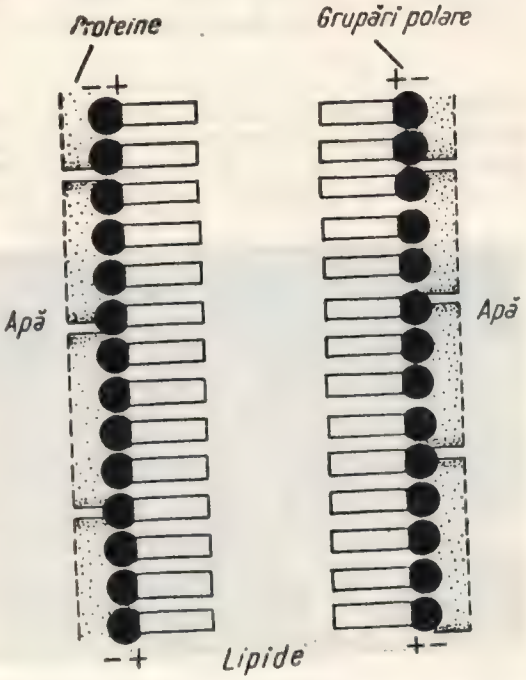


Fig. 527. — Dispunerea presupusă a moleculelor de la suprafaţa celulei. (După Davson şi Danielli, *The permeability of natural membranes*, ed. a 2-a, Londra, Cambridge University Press, 1952).

că celulele secretoare participă activ la formarea produsului. Glandele digestive prezintă un consum crescut de oxigen şi o utilizare crescută de glucide în decursul procesului secretor. Energia suplimentară astfel produsă este probabil consumată în transferul substanţelor prin membranele celulare şi în resintetizarea granulelor de zimogen care sînt tipice pentru celulele interesate în secreţia enzimatică. Osterhout [24] a încercat să explice secreţia de apă, în ultimă instanţă, pe baza modificărilor de presiune osmotică locală în interiorul celulelor secretoare. Davies [12] a sugerat că, în unele cazuri, structura secretoare activă nu este celula în totalitatea ei, ci mitocondriile subcelulare. Ideea aceasta intrigă, deoarece mitocondriile joacă un rol vital în oxidaţiile celulare.

Absorbţia. Absorbţia este definită aici foarte arbitrar ca mişcarea moleculelor din lumenul tractului digestiv în sistemul circulator, sanguin sau limfatic. Problemele fundamentale sînt aceleaşi ca pentru secreţie. Este vorba de un transfer printr-o membrană semipermeabilă, de presupus cu compoziţie lipidică, cu proteine adsorbite şi probabil cu pori de dimensiuni mici. Transferul se poate face parţial printr-o difuziune simplă sau poate include, într-o măsură mai mare sau mai mică, o deplasare activă necesitînd un consum de energie. Mulţi cercetători din trecut au făcut eforturi valoroase pentru a explica absorbţia substanţelor nutritive din tractul ali-

mentar în termeni de principii fizico-chimice suprasimplificate. O dată cu amplificarea cunoştinţelor referitoare la transportul activ în general, absorbţia substanţelor din tractul gastrointestinal a fost reexaminată. Principiile privind transportul pasiv şi activ au fost pe deplin stabilite în capitolele 1 şi al 39-lea.

Motilitatea tractului digestiv

Mişcările tubului digestiv pot fi divizate în mare, în două tipuri: 1) cele care servesc în primul rînd la amestecarea conţinuturilor din orice porţiune dată a tractului şi 2) cele care deplasează în primul rînd conţinuturile dintr-un loc de activitate în altul. Toate acestea sînt îndeplinite de o serie de contracţii complexe ale straturilor musculare longitudinal şi

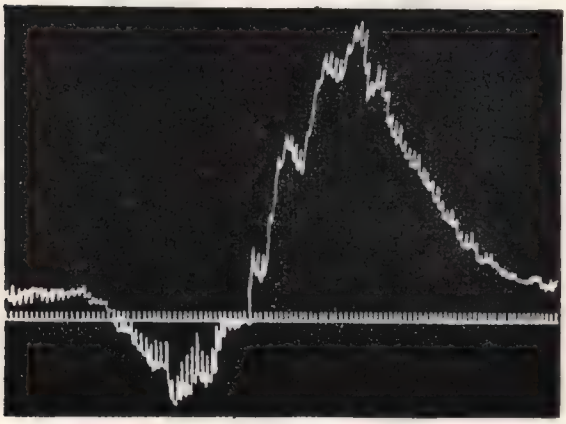


Fig. 528a. — Contracţiile peristaltice ale intestinului subţire (cîine). Linia orizontală indică timpul în secunde. Curba a fost obţinută prin înregistrarea diametrului intestinal la nivelul unui punct dat. O dilatare (undă de inhibiţie) precede contracţia puternică. Undele mai mici sînt datorite efectului mişcărilor respiratorii asupra dispozitivului de înregistrare.

circular. Contracţiile fibrelor musculare netede sînt integrate de plexurile intrinseci, a căror activitate, totuşi, este modificată de inervaţia extrinsecă parasimpatică şi simpatică.

Peristaltismul. Lucrarea clasică a lui Bayliss şi Starling [3] a determinat pe aceşti cercetători să formuleze „legea intestinului". Ei au constatat că, atunci cînd peretele intestinal este stimulat, se produce o contracţie locală a straturilor musculare. Această contracţie coboară ca o undă de-a lungul intestinului, fiind precedată de o undă de inhibiţie. Modificările de presiune (fig. 528 *a*) au fost înregistrate de numeroşi cercetători cu ajutorul unor baloane umflate introduse în lumenul intestinului. Unda de contracţie probabil serveşte să forţeze conţinutul din tractul digestiv să se mişte în sens caudal; starea de relaxare receptivă care precede unda a fost considerată ca un ajutor pentru mişcarea coloanei de conţinut intestinal. Alvarez [1] a respins cu putere această concepţie a „legii intestinului", deoarece s-a demonstrat cu baloane aşezate în intestinul denervat al animalelor cărora li s-a administrat ulei de ricin. Cu ajutorul unor tehnici oarecum diferite, el a constatat că stimularea electrică a suprafeţei seroase a iepurelui are ca rezultat o contracţie atît deasupra, cît şi dedesubtul punctului de stimulare. Alvarez a conchis că unda de contracţie se propagă în sensul caudal fără a fi precedată de o relaxare absorbtivă. În studiile complexe

asupra motilității sfincterului piloric și regiunilor adiacente, Meschan și Quigley [23] au găsit dovezi sigure privind descreșterea presiunii intralumenale înainte de apariția undei de contracție. Totuși descreșterea a fost mică și nu s-a produs de fiecare dată. Acești cercetători au conchis că unda de inhibiție sau relaxarea receptivă este reală, dar nu este nici esențială și nici importantă. Pe baza unor investigații ulterioare, Brody și colab. [6] au conchis că presiunile intralumenale negative (care ar însoți o undă de relaxare) preced rareori o undă de contracție. În fig. 528 *b* nu se vede nici o dovadă de existență a unei căderi prealabile a presiunii din bulbul duodenal.

Undele peristaltice diferă în ce privește distanța pe care o străbat în sens caudal. Unele dispar numai după ce străbat cîțiva cm din intestin.

Fig. 528b. — Înregistrările relațiilor de presiune în tractul digestiv superior. (După Werle și colab., *Amer. J. Physiol.*, 1941, *131*: 606).

Alteori, o undă peristaltică parcurge porțiuni mari ale tractului digestiv; de fapt, unele unde se pot desfășura de la cardie la rect. S-a observat o mișcare helicoidală a bolului în timpul trecerii lui prin intestinul subțire și s-a atribuit această mișcare activității stratului muscular circular din peretele intestinului [27].

Faptul că unda de contracție se propagă în parte prin efectul stimulator al conținutului intestinal a fost arătat prin secționarea intestinului și restabilirea continuității lui cu ajutorul unui tub de sticlă. În ciuda separării complete a tuturor straturilor intestinului, o nouă undă de contracție s-a produs în porțiunea inferioară prin trecerea conținutului intestinal propulsat prin tubul de sticlă de către unda de contracție din segmentul superior. Invers, unda de contracție poate fi propagată chiar în condiții care împiedică trecerea conținutului intestinal. Deși existența și natura undelor peristaltice au fost poate cel mai extensiv studiate în intestinul subțire, fenomene similare pot fi observate în stomac și în intestinul gros. Stomacul uman suferă o succesiune de modificări rapide ale formei sale, cînd îl străbate unda peristaltică.

Undele peristaltice pot începe oriunde în tractul digestiv. O serie din ele își au originea în vecinătatea cardiei; acestea pot înceta, cînd ajung la incizură. Pe de altă parte, ele pot continua, în condiții adecvate, ca unde peristaltice rapide de-a lungul întregului colon. Pot apărea mișcări peristaltice de masă interesînd intestinul gros, dar de obicei ele nu sînt frecvente; ele sînt corelate în mare măsură cu evacuarea fecalelor din rect. În afară de undele peristaltice ușor de demonstrat, au fost descrise unde de contracție mici și cu propagare lentă.

Ritmul tonicității. Modificările lente ale tonusului musculaturii au fost descrise pentru toate porțiunile tractului digestiv. Uneori aceste contracții servesc la adaptarea tractului digestiv la volumul conținutului

său; dar, deoarece acest fapt se produce în decursul inaniției, aceasta nu poate să fie unica sa funcțiune.

Segmentarea ritmică. Acest tip de mișcare este de obicei suprapusă tonusului descris în prealabil. Cannon [7] a făcut o descriere excelentă a acestui tip de activitate, care în esență este un proces de amestecare. Segmentarea se produce la intervale regulate pentru o perioadă scurtă de timp; ea încetează apoi, pentru a reapărea în altă porțiune a intestinului. S-a constatat că aceste contracții apar mai frecvent în duoden decît în jejun sau în ileon. Necesitatea de a amesteca conținutul intestinal cu secrețiile digestive este, desigur, mai mare în duoden decît în părțile inferioare ale intestinului subțire unde digestia este virtual completă.

Mișcările pendulare. Acest tip de mișcare este observat în intestinul subțire și în intestinul gros și constă în mișcări ritmice încoace și încolo ale unui segment intestinal, în timp ce conținutul rămîne aparent staționar.

Mișcările musculareî mucoasei. Funcțiunile posibile ale vilozităților intestinale în procesul de secreție și absorbție au atras o atenție considerabilă. S-au făcut puține cercetări în ce privește musculatura mucoasei, care este responsabilă pentru motilitatea vilozităților. King și Robinson [22] au constatat că musculara mucoasei din intestinul gros și din intestinul subțire se comportă foarte asemănător. Deoarece vilozitățile sînt prezente numai în intestinul subțire, s-ar părea că rolul stratului muscular interior, în afară de activarea vilozităților, constă de asemenea și în a amesteca și transporta conținutul tractului digestiv. Din acest punct de vedere, el completează mișcările descrise în prealabil.

Integrarea și controlul motilității [16]. Mușchii netezi posedă capacitatea de a produce contracții spontane. Astfel de contracții miogenice pot fi demonstrate prin utilizarea musculaturii circulare, fără plex, o tehnică utilizată de Gasser [17] și de alții. Preparate adecvat, astfel de fîșii musculare conțin puțini corpusculi celulari nervoși sau chiar de loc, deși ele pot conține unele fibre. Aceste preparate prezintă contracții ritmice spontane și răspund la acetilcolină cu creșterea tonusului și uneori cu o creștere a amplitudinii contracțiilor. Atît atropina, cît și adrenalina pot inhiba contracțiile. Pare să fie posibil ca mișcările pendulare și ritmicitatea tonusului tractului digestiv să poată fi atribuite direct acestor contracții spontane ale musculaturii netede circulare.

Pe de altă parte, undele peristaltice propagate necesită intervenția plexurilor enterice, — în special a plexului Auerbach localizat între stratul muscular circular și stratul muscular longitudinal. Acest plex este în mare măsură de origine parasimpatică, dar poate conduce cîteva fibre simpatice. Unda peristaltică își are originea în reflexul mienteric [5]. Dacă mucoasa intestinală este ușor lovită sau dacă intestinul este întins longitudinal, apare o constricție puternic susținută, în sens marginal, spre stimulare. Alternativ, activitatea ritmică este intensificată. În fiecare caz reflexul mienteric ar propulsa conținutul intestinal spre rect.

Iggo [21] a studiat activitatea electrofiziologică a fibrelor C nemielinizate din vag. El a conchis că receptorii sensibili la distensie sînt seriați cu aceste fibre aferente. Un astfel de tonus muscular neted ar fi de așteptat că modifice răspunsul receptorilor la distensie. S-a constatat, de exemplu, că distensia rapidă a intestinului determină o presiune mai

mare în lumen decît cea observată după distensia lentă cu volume identice de soluţie salină. Acest tonus muscular neted crescut a fost însoţit de o viteză de descărcare mai mare prin fibrele aferente. Semnalele servesc probabil într-un grad limitat ca indicatori de tensiune sau volum. Receptorii sînt localizaţi în musculatura netedă a stomacului sau intestinului.

Astfel muşchiul neted poate să se contracte el însuşi ca răspuns la stimulii adecvaţi dar pentru propagarea acestor modificări depinde de integritatea inervaţiei intrinseci. Integrarea activităţii la nivelul regiunilor mai îndepărtate ale tractului digestiv necesită intervenţia inervaţiei extrinseci. În plus, activitatea motorie poate fi influenţată de anumiţi agenţi umorali, de exemplu, inhibarea motilităţii gastrice prin enterogastrona sau stimularea contracţiei veziculei biliare prin colecistokinină.

Metabolismul musculaturii gastrointestinale. Crandall şi colab. [9] au arătat că organele drenate prin vena portă utilizează glucoza şi corpii cetonici ca surse de energie. Aceasta s-a demonstrat prin analiza chimică minuţioasă a curentului sanguin aferent şi eferent. S-a crezut un timp că medicamente ca acetilcolina, muscarina şi ezerina declanşează contractarea muşchilor circulari şi longitudinali ai tractului digestiv. Totuşi aceşti agenţi s-au dovedit incapabili să declanşeze contracţia stratului longitudinal dacă glucoza lipseşte din mediul de suspensie al preparaţiei [15]. Adaosul de glucoză sau acid piruvic a permis medicamentelor să-şi exercite funcţiunea lor obişnuită. Fructoza, galactoza şi manoza au fost mai puţin eficiente. S-a constatat că adaosul de lactat este folositor în primul rînd pentru stratul muscular circular.

BIBLIOGRAFIE

1. ALVAREZ W. C. — *An introduction to gastroenterology being the third edition of the mechanics of the digestive tract,* New York, Paul B. Hoeber, 1940.
2. BABKIN B. P. — *Secretory mechanism of the digestive glands,* New York, Paul B. Hoeber, 1944, XIX, 900 p.
3. BAYLISS W. M. şi STARLING E. H. — *J. Physiol.,* 1899, *24* : 99.
4. BOZLER E. — *Biol. Symp.,* 1941, *3* : 95.
5. BOZLER E. — *Amer. J. Physiol.,* 1949, *157* : 329.
6. BRODY D. A., WERLE J. M., MESCHAN I. şi QUIGLEY J. P. — *Amer. J. Physiol.,* 1940, *130* : 791.
7. CANNON W. B. — *Amer. J. Physiol.,* 1902, *6* : 251.
8. *Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology,* 1940, 8.
9. CRANDALL L. A. Jr., LIPSCOMB A. şi BARKER S. B. — *Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.),* 1946, *63* : 533.
10. DANIELLI J. F. — *Symp. Soc. exp. Biol.,* 1952, *6* : 1.
11. DANIELLI J. F. — *Symp. Soc. exp. Biol.,* 1954, *8* : 502.
12. DAVIES R. E. — *Symp. Soc. exp. Biol.,* 1954, *8* : 453.
13. DAVSON H. — *Symp. Soc. exp. Biol.,* 1954, *8* : 16.
14. DAVSON H. şi DANIELLI J. F. — *The permeability of natural membranes,* ed. a 2-a, Cambridge, Cambridge University Press, 1952, XII, 365 p.
15. FELDBERG W. şi SOLANDT O. M. — *J. Physiol.,* 1942, *101* : 137.
16. FISCHER E. — *Physiol. Rev.,* 1944, *24* : 467.
17. GASSER H. S. — *J. Pharmacol.,* 1926, 27 : 395.
18. HARRIS E. J. — *Transport and accumulation in biological systems,* London, Butterworths Scientific Publications, 1956, IX, 291 p.
19. HÖBER R. — *Physical chemistry of cells and tissues,* Philadelphia, The Blakiston Company, 1945, XIII, 676 p.
20. HÖBER R. şi HÖBER JOSEPHINE — *J. cell comp. Physiol.,* 1937, *10* : 401.

21. IGGO A. — *Quart. J. exp. Physiol.*, 1957, *42* : 130.
22. KING C. E. şi ROBINSON M. H. — *Amer J. Physiol.*, 1945, *143 :* 325.
23. MESCHAN I. şi QUIGLEY J. P. — *Amer. J. Physiol.*, 1938, *121* : 350.
24. OSTERHOUT W. J. V. — *J. gen. Physiol.*, 1947, *30 :* 439.
25. OVERTON E. — *Pflüg. Arch. ges. Physiol.*, 1902, *92 :* 115.
26. PARPART A. K. şi DZIEMIAN A. J. — *Cold Spr. Harb. Symp. quant. Biol.*, 1940, *8* : 17.
27. REID P. E., IVY A. C. şi QUIGLEY J. P. — *Amer. J. Physiol.*, 1934, *109 :* 483.
28. SIZER I. W. — *Advanc. Enzymol.*, 1943, *3* : 35.
29. SMITH E. L., DAVIS N. C., ADAMS E. şi SPACKMAN D. H. — *A symposium on the mechanism of enzyme action*, W. D. Mc. Elroy şi B. Glass eds., Baltimore, Johns Hopkins Press, 1954, 291 p.
30. SUMNER J. B. şi MYRBÄCK K. — *The enzymes, Chemistry and mechanism of action*, vol 1, New York, Academic Press, 1950.
31. VERZAR F. şi MCDOUGALL E. J. — *Absorption from the intestine*, New York, Longmans, Green & Co., 1936.

Capitolul al 43-lea

Gura şi esofagul

Paul F. Fenton

Glandele salivare
- Reglarea secreţiei
- Secreţia paralitică şi crescută
- Mecanismul normal al secreţiei salivare
- Compoziţia salivei

Masticaţia

Digestia salivară

Deglutiţia

Cardia
- Acalazia

Cavitatea bucală cu structurile glandulare asociate, dinţii şi limba, constituie sediul unor modificări considerabile ale structurii chimice şi fizice a alimentelor ingerate. Omul ia cunoştinţă de hrana pe care o ingerează prin stimulii senzoriali conduşi la sistemul nervos central pe numeroase căi, dintre care cele mai importante sînt ale vederii, mirosului şi gustului. Impulsurile senzoriale sînt transportate de asemenea de la tractul digestiv prin fibrele aferente ale sistemului neurovegetativ. Se ştie că vederea, mirosul şi gustul alimentelor (uneori numai gîndul la ele) pot influenţa profund diferitele părţi ale aparatului digestiv. Aceasta este prima verigă dintr-un lanţ complicat şi foarte coordonat de fenomene, care au ca rezultat digestia aproape completă şi absorbţia hranei ingerate.

Glandele salivare

Reglarea secreţiei [21]. Lucrările mai vechi ale lui Ludwig şi Heidenhain au arătat că secreţia salivară este mai mult decît filtrarea apei şi electroliţilor şi că glandele salivare sînt supuse dublei reglări de către sistemul nervos simpatic şi parasimpatic. Heidenhain a arătat că prin stimularea coardei timpanului glanda submaxilară a cîinelui poate secreta un volum

mare de salivă, dar cu o concentrație mică de substanțe organice (mucină etc.). Pe de altă parte, stimularea fibrelor simpatice care merg la glandă a avut ca rezultat o secreție redusă, însă o concentrație mare de substanțe organice. Primul tip de stimulare a provocat o dilatație a vaselor sanguine care irigă glanda; cel de al doilea tip a produs o vasoconstricție. S-a demonstrat în repetate rînduri că stimularea nervilor parasimpatici și simpatici care inervează glandele salivare produce două secreții diferite. Explicațiile cele mai plauzibile sînt: 1) fiecare celulă secretoare primește fibre de la ambele porțiuni ale sistemului neurovegetativ și răspunde în mod diferit la fiecare, sau 2) fiecare celulă primește fibre numai de la o singură porțiune, iar compoziția secreției ce rezultă este în funcție de grupul de celule stimulat. Prima concepție a fost formulată de Heidenhain; cea de a doua a fost susținută de Langley și mai recent de Babkin [1]. Concepția relativ simplă a lui Heidenhain că o porțiune a sistemului neurovegetativ reglează debitul de apă și săruri, în timp ce cealaltă porțiune reglează liberarea de constituenți organici (în mare măsură proteine), cade dacă ținem seama de faptul că coarda timpanului nu reglează numai secreția de apă și săruri, dar influențează și liberarea de proteine. S-a arătat, de exemplu, că conținutul în proteine al secreției submaxilare variază cu intensitatea stimulului aplicat pe coarda timpanului. Diminuarea debitului de proteine prin stimularea prelungită a coardei timpanului a fost pusă pe seama epuizării precursorului [30]. Invers, s-a arătat că atropina, acționînd antagonist față de sistemul nervos parasimpatic, diminuează nu numai volumul secreției salivare, dar și secreția de substanțe organice [2]. Aceste observații și altele arată clar că coarda timpanului influențează efluxul de apă și proteine, dar ele nu demonstrează că fiecare celulă a glandelor salivare își primește inervația de la o singură porțiune a sistemului neurovegetativ.

Cercetările histologice ale lui Stormont [31] și Rawlinson [26] au confirmat în mare măsură ideea că celulele secretoare specifice ale glandelor salivare își primesc inervația de la o singură porțiune a sistemului neurovegetativ. Lucrarea lui Rawlinson arată că stimularea coardei timpanului dă naștere unor modificări histologice în celulele mucoase, dar nu în celulele semilunare din glandele submaxilare. Invers, stimularea fibrelor simpatice produce modificări în celulele semilunare. În cazul secționării fibrelor simpatice și al stimulării coardei are loc o micșorare de volum a celulelor mucoase; celulele semilunare prezintă modificări neînsemnate. Stimularea trunchiului simpatic secționat provoacă în acest caz modificări tipice ale celulelor semilunare. Stimularea simpatică după secționarea coardei timpanului dă de asemenea naștere la modificări ale celulelor semilunare. Dacă astfel de modificări histologice pot fi luate ca indici ai activității secretorii, putem trage concluzia că coarda timpanului reglează procesele secretorii ale celulelor mucoase, în timp ce fibrele simpatice care inervează glanda submaxilară reglează secreția celulelor semilunare (celule seroase). Așa poate fi cazul la pisică, la care saliva secretată după stimularea simpaticului este în general mai puțin vîscoasă decît cea secretată după stimularea coardei timpanului (spre deosebire de rezultatele obținute la cîini).

Langenskiöld [20] a studiat potențialele dezvoltate de glandele salivare în cursul procesului secretor. Pe baza acestor studii el trage concluzia că toate celulele secretoare ale glandei submaxilare inervate de fibre simpatice sînt inervate și de coarda timpanului.

Secreţia paralitică şi crescută. După secţionarea coardei timpanului se scurge spontan din glanda submaxilară o secreţie apoasă. Această secreţie, numită paralitică, poate reflecta o hipersensibilitate la adrenalină după denervaţie [8, 9]. O secreţie crescută se constată cînd stimularea fibrelor simpatice ale glandei submaxilare este precedată de stimularea coardei timpanului. Volumul de secreţie obţinut printr-o astfel de stimulare asociată este considerabil mai mare decît cel obţinut prin stimularea exclusivă a simpaticului. S-a sugerat [22] că stimularea coardei timpanului sensibilizează glanda faţă de o stimulare simpatică ulterioară.

Mecanismul normal al secreţiei salivare. Discuţia precedentă s-a referit la inervaţia glandelor salivare şi la tipurile de secreţie provocate experimental. Că mecanismul normal de producere a secreţiei salivare diferă de mecanismul de producere a salivei în condiţii artificiale, este dovedit de faptul că epuizarea materialului granulat, atît de tipică pentru stimularea electrică a nervilor eferenţi, nu se observă niciodată cînd glandele sînt stimulate reflex prin introducerea unor substanţe adecvate în cavitatea bucală. Secreţia salivară ca un rezultat al evocării în gînd a alimentelor sau ca răspuns la vederea şi mirosul lor, este cunoscută tuturor. Aceste reflexe condiţionate implică însă, desigur, o experienţă anterioară. Reflexele iniţiate prin stimularea adecvată a corpusculilor gustativi sînt întrucîtva mai bine lămurite. Impulsurile aferente sînt transmise la sistemul nervos central de nervii cranieni VII, IX şi X. Aceste fibre sînt într-o strînsă legătură cu nucleul fasciculului solitar, care, la rîndul său are conexiuni cu centrii reflecşi viscerali şi cu centrul cortical pentru gust [25]. Wang [33] a constatat că centrul de salivaţie la pisică se găseşte în formaţiunea reticulată dorsolaterală, dorsomedial faţă de nucleul trigemen spinal şi dorsal şi la acelaşi nivel cu nucleul facial. Porţiunea rostrală a acestei arii asigură inervaţia glandelor submaxilare, în timp ce porţiunea caudală asigură inervaţia glandelor parotide. Gantt [11, 12] a studiat din punct de vedere cantitativ secreţia obţinută ca răspuns la stimularea reflexă condiţionată şi necondiţionată. S-a constatat că volumul secreţiei este în legătură cu cantitatea de hrană ingerată.

Natura şi intensitatea stimulului plasat în cavitatea bucală influenţează considerabil compoziţia secreţiei care rezultă [3]. Diminuarea intensităţii de stimulare reduce volumul, concentraţia clorurilor şi capacitatea de combinare cu acizii salivei secretate. Fiecare stimul provoacă o secreţie tipică din glanda parotidă. Aceasta, împreună cu alte observaţii, l-a determinat pe Baxter să tragă concluzia că fiecare stimul plasat în cavitatea bucală acţionează reflex asupra diferiţilor centri de salivaţie, care, la rîndul lor, declanşează secreţia din diversele tipuri de celule ale glandelor salivare. Stimularea reflexă a fluxului salivar este abolită prin secţionarea inervaţiei parasimpatice a numeroaselor glande, ceea ce sugerează că partea cea mai mare a secreţiei salivare se datoreşte celulelor inervate de fibrele parasimpatice.

Compoziţia salivei. Nu se poate vorbi despre o compoziţie unică a salivei. Natura şi intensitatea stimulului, precum şi starea glandei în momentul stimulării, determină compoziţia sa precisă. Astfel secreţia glandei submaxilare va conţine un procent mai mare de substanţe solide cînd stimulul constă din tocătură de carne şi pîine, decît în cazul utilizării de acid clorhidric. Diferenţa se datoreşte în mare măsură unei creşteri a con-

centrației substanțelor organice din salivă. Creșterea intensității stimulului va avea de obicei ca urmare un volum mai mare de secreție și o concentrație mai mare de compuși anorganici. Aceasta din urmă se datorește în mare măsură creșterii concentrației de sodiu și cloruri, în timp ce concentrația de potasiu și calciu este de obicei puțin modificată. Creșterea intensității stimulării are ca urmare o concentrație mai mare a fracțiunii organice, dacă glanda nu a fost epuizată prin stimularea precedentă. S-a apreciat că la un individ se pot produce 1—1,5 l salivă pe zi. Pe lîngă substanțele menționate, saliva conține un mare număr de constituenți ai plasmei sanguine. Proteinele din salivă au fost discutate ca fiind o singură entitate sau o parte din fracțiunea organică. Proteina principală este desigur mucina. Amilaza salivară sau ptialina este prezentă în saliva umană, dar nu în cea de cîine sau pisică. Alte proteine pot fi de asemenea prezente.

Masticația

Masticația este un act voluntar prin care se realizează două funcții: amestecarea alimentelor ingerate cu saliva și reducerea particulelor acestor alimente la dimensiuni adecvate pentru deglutiție. Carnivorele, în general, pot înghiți particule relativ mari de alimente, în timp ce omul reduce de obicei alimentele la dimensiuni întrucîtva mai mici, înainte ca acestea să ajungă în stomac. Masticația este strîns legată de stimularea adecvată a glandelor salivare. Saliva, la rîndul său, acționează ca un lubrefiant al bolului, preparîndu-l pentru deglutiție, și inițiază (la om și la unele animale) digestia amidonului. Articulația mandibulei cu craniul permite o mare varietate de mișcări.

Unii autori au presupus că masticația prelungită a alimentelor ar avea o valoare mare, deoarece ei susțineau că aceasta ar promova o digestie mai completă a masei alimentare. Două considerații pot fi citate ca fiind opuse acestui punct de vedere. Prima este aceea că digestia salivară continuă în stomac timp de aproximativ o jumătate de oră după pătrunderea primului bol în stomac (capitolul al 44-lea). A doua o constituie faptul că lichidele părăsesc stomacul mai rapid decît semilichidele și decît substanțele relativ solide. O masticație prea prelungită înseamnă că numai substanțele lichide pătrund în stomac; deoarece ele părăsesc mai rapid viscerele abdominale, este posibil să existe o oarecare deficiență în digestia gastrică. Aceasta este ilustrat prin observațiile lui Childrey și colab. [5] pe cîini și cele ale lui Gianturco [13] pe pisici. S-a constatat că la cîini digestia cărnii înghițite în bucăți mari a fost mai completă decît aceea a cărnii sfărîmate mărunt. La pisicile hrănite cu bucăți de carne amestecată cu bariu, Gianturco a observat la examenul radiologic că astfel de bucăți au rămas în stomac un interval de timp considerabil și au fost lent dizolvate și eliminate. Cînd s-a administrat carne tocată, aceasta a trecut rapid din stomac în intestin, după o digestie insuficientă de către sucul gastric.

Au fost efectuate unele măsurători pentru aprecierea forței exercitate în decursul sfărîmării și al masticației. Howell și Manly [15] au determinat forța de mușcare la om și au găsit că este de 11—26 kg pentru incisivi și de 29—90 kg pentru molari. După Triska [32], atunci cînd zdrobesc oasele, cîinii exercită o presiune de aproximativ 165 kg.

Digestia salivară

Deşi de obicei alimentele nu rămîn un interval de timp îndelungat în cavitatea bucală, digestia salivară, în sensul propriu, este răspunzătoare de o parte apreciabilă a digestiei amidonului. Acest proces are loc în mare parte în stomac, deoarece saliva amestecată cu alimentele înghiţite rămîne activă în decursul unui interval de timp destul de mare după ce a ajuns în stomac. Digestia salivară a amidonului poate continua în stomac timp de 15—30 minute înainte ca acidul clorhidric din sucul gastric să impregneze bolul în măsură suficientă pentru a inactiva amilaza salivară. Aproximativ 70% din amidonul din cartofii ingeraţi şi 60% din amidonul din pîine sînt convertite în maltoză înainte de evacuarea chimului din stomac. După Bergeim, amilaza salivară nu este reactivată cînd ajunge în intestinul subţire. Se consideră în general că, prin prelucrarea culinară a alimentelor, se produce o descompunere a învelişului de celuloză al granulelor de amidon, făcîndu-le mai accesibile acţiunii amilazei. Descrierea clasică a aspectelor chimice ale digestiei amidonului prezintă molecula de amidon ca fiind descompusă progresiv, descompunerea trecînd prin stadiile intermediare de eritrodextrină, acrodextrină şi maltoză. S-a considerat că formarea glucozei este datorită prezenţei unor cantităţi foarte mici de maltază. Dovezi mai recente arată că amilaza salivară umană care acţionează *in vitro* poate provoca o digestie completă a amidonului, dacă este prezentă o cantitate suficientă de enzimă. S-a sugerat că există un echilibru trifazic între acrodextrină, glucoză şi maltoză, cu acumulare de glucoză, maltoză şi dextrină (sintetizată prin inversarea procesului hidrolitic) ca produse finale. Nu a putut fi obţinută nici o dovadă în sensul că saliva umană ar fi capabilă să digere maltoza. În felul acesta pare să fie exclusă posibilitatea existenţei unei maltaze salivare, o concluzie care este în concordanţă cu aceea a numeroşi experimentatori.

Deglutiţia[4, 6, 7, 10, 14, 18, 23, 27, 32]

Deglutiţia este un act care poate fi iniţial voluntar, dar care este completat reflex. Vorbind în sens larg, mişcările de deglutiţie, deşi includ o musculatură complexă, se reduc la: 1) mişcările şi inhibiţia contracţiei care deschid calea bolului şi 2) mişcările şi inhibiţia contracţiei care închid calea după trecerea bolului, înlăturînd orice resturi alimentare. Succesiunea inhibiţiei şi contracţiei muşchilor în deglutiţie este prezentată în fig. 529. Aplicarea tehnicii cinefluorografice [27] şi a tehnicilor de înregistrare a presiunii [10] s-a dovedit a fi mai concludentă decît studiile fluoroscopice ale deglutiţiei.

Primul stadiu constă în formarea şi modelarea bolului în regiunea posterioară a limbii. Bolul este expulzat prin partea faringiană, printr-o ridicare a limbii pe palatul dur, poarta fiind uşor deschisă în prealabil prin ridicarea palatului moale şi relaxarea pilierilor faringieni. Poarta se închide în urma bolului printr-o inversare a acestor manevre şi printr-o presiune în sens posterior a limbii. Contracţia constrictorilor superiori şi medii ai faringelui împinge bolul înainte.

Stadiul următor, în care bolul trece prin faringele laringian, este un stadiu activ, care constă dintr-o constricţie a pereţilor faringieni, o încli-

nare retrogradă a epiglotei şi o mişcare în sus a laringelui, traheei şi faringelui, care pot fi observate din exterior ca un salt al mărului lui Adam. Închiderea laringelui pentru a împiedica pătrunderea alimentelor în trahee este realizată nu numai prin acţiunea de închidere a epiglotei, dar şi prin închiderea glotei. (Vîrful epiglotei poate fi îndepărtat fără să împiedice deglutiţia). Deglutiţia se termină cu contracţia constrictorului inferior (cricofaringian) înapoia bolului, completînd o acţiune de propagare prin unda de contracţie care trece prin musculatura faringiană. Acest proces

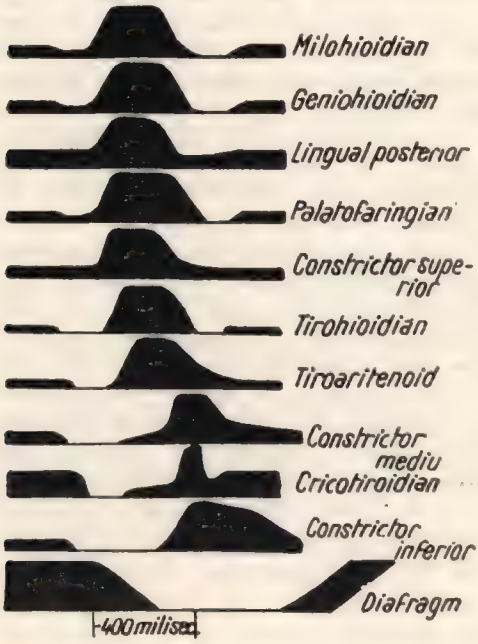


Fig. 529. — Reprezentare schematică a activităţii electromiografice în deglutiţie la un cîine fără anestezie bulbară. Înălţimea liniei pentru fiecare muşchi arată intensitatea acţiunii observate, aceasta variind de la o linişte completă pînă la un maximum produs în cursul deglutiţiei. În anumiţi muşchi, o descărcare mai intensă decît cea reprezentată aici a fost observată în alte sinergii. Acţiunea diafragmului este cea observată în eupnee. Contururile creşterii şi descreşterii activităţii nu sînt redate cu exactitate. (Din Doty şi Bosma, *J. Neurophysiol.*, 1956, *19* : 44).

poate fi continuat printr-o undă peristaltică propagată prin esofag. De obicei acest lucru nu se întîmplă dacă deglutiţia se repetă rapid. Cei pe care îi interesează mecanica faringiană de ingerare competitivă a unor cantităţi mari de lichide ar trebui să studieze analiza cinefluorografică a lui Ramsey şi colab. [74]

Unda peristaltică, care poate necesita 5—6 secunde pentru a străbate esofagul, începe ca o parte a răspunsului la stimularea senzorială a receptorilor în partea posterioară a cavităţii bucale şi faringelui. Nervii aferenţi implicaţi în acest reflex sînt fibrele senzoriale care merg la mucoasa faringiană şi esofagiană, fiind incluse ramuri din nervul glosofaringian, nervul trigemen, vagul şi ramura laringiană superioară a vagului. Stimularea artificială a acestui din urmă nerv produce mişcări de deglutiţie.

Fibrele motorii interesate în acest reflex includ nervul hipoglos, trigemen, glosofaringian, vag şi nervii accesori spinali. S-a demonstrat că la pisică şi cîine porţiunea cervicală a esofagului este inervată în special de nervul faringoesofagian, care se ramifică din vag deasupra ganglionului nodos [17]. Partea inferioară a porţiunii cervicale este inervată şi de nervul laringian recurent. În partea inferioară a esofagului, unde fibrele musculare sînt netede, unda peristaltică se propagă independent de nervii extrinseci,

așa cum este cazul în intestine. Diferența între porțiunea superioară și cea inferioară este astfel legată de diferența de tip a fibrelor musculare și de inervație a lor.

Pe lîngă reflexul principal, există unele reflexe secundare provocate prin stimularea fibrelor senzoriale din peretele esofagian. Acești stimuli duc la o contracție reflexă a musculaturii deasupra bolului și implicit la declanșarea unei serii de contracții reflexe, suficiente pentru a împinge bolul în jos. Dacă reflexul primar inițiat la începutul deglutiției nu reu-

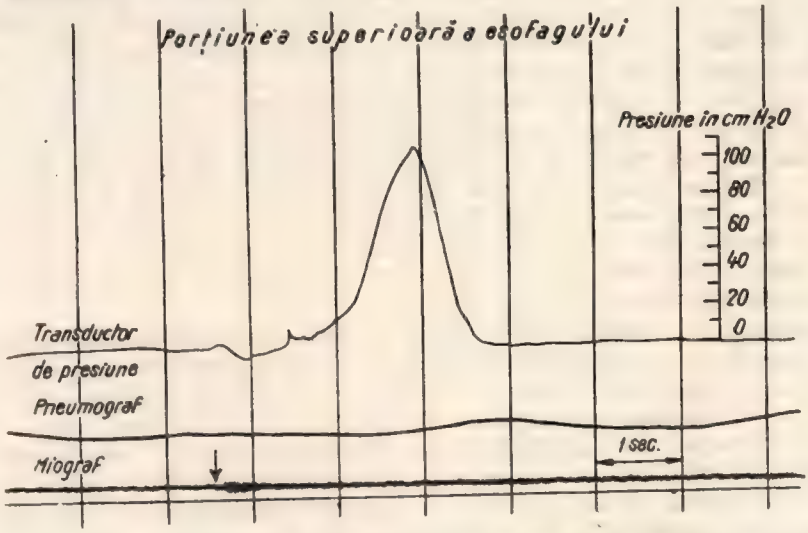


Fig. 530. — Modificări de presiune în esofag după deglutiție. (Din Fyke și Code, *Gastroenterology*, 1955, *29*; *24*).

șește decît să împingă bolul în porțiunea superioară a esofagului, acest mecanism secundar sau accesoriu intră în acțiune și asigură transportul bolului la stomac. În această serie de reflexe secundare, ca și în reflexul primar mai complicat, nervul vag reprezintă o porțiune a căii de transmitere și de aceea centrul reflex este situat în bulb.

Aceste modificări de presiune au fost analizate în detaliu de Fyke și Code [10]; aceștia au găsit în condiții de repaus o bandă de înaltă presiune în porțiunea inferioară a faringelui la nivelul cartilajului cricoid, care servește probabil ca un sfincter în porțiunea incipientă a esofagului. Deglutiția provoacă o presiune pozitivă crescută în faringe, în timp ce la joncțiunea faringoesofagiană și în esofag se dezvoltă o presiune negativă. Se creează astfel un gradient de presiune de mărime considerabilă. Unda de înaltă presiune se propagă ca o undă peristaltică normală de-a lungul întregului esofag (fig. 530).

Cardia

Deși nu există un sfincter cardial anatomic, mușchiul de la joncțiunea esofagului și stomacului exercită funcțiile unui sfincter. Această regiune este abundent inervată de fibre din plexurile mienterice. Se consideră

aproape în unanimitate că stimularea vagului relaxează cardia [19], dar s-a susţinut că această relaxare este urmată de o constricţie. Secţionarea inervaţiei nervoase simpatice produce de asemenea o relaxare a cardiei, iar stimularea nervilor splanhnici care merg la cardie are ca urmare constricţia acesteia. Secţionarea vagilor la nivelul diafragmului duce la apariţia unui spasm al cardiei. Studiile în care vagii au fost secţionaţi la diferite niveluri au arătat că fibrele vagale inhibitoare se ramifică din trunchiurile vagale principale chiar deasupra nivelului arcului aortic pentru a se desfăşura pe o cale intrinsecă în peretele esofagian [16]. Aceasta ne ajută să înţelegem de ce stimularea vagilor la nivelul diafragmului nu relaxează cardia, în timp ce stimularea vagilor la nivelul gîtului produce inhibiţie.

Schlegel şi Code [29] au studiat presiunea la joncţiunea gastroesofagiană. Ei au observat o bandă de presiune de repaus mai înaltă, atît decît aceea din esofag, cît şi decît aceea din fundul stomacului, o constatare care sugerează că este vorba de un sfincter funcţional. Cînd începe deglutiţia, această presiune scade şi creşte apoi la un maximum la trecerea undei peristaltice. După aceea revine la nivelul de repaus. Această zonă joncţională acţionează deci ca un sfincter, relaxîndu-se imediat înainte de sosirea undei peristaltice, dar alteori prevenind regurgitarea conţinutului gastric în porţiunea inferioară a esofagului.

Acalazia. În această stare, există o îngustare a segmentului terminal al esofagului şi o deficienţă de deschidere în momentul deglutiţiei. Rezultă o acumulare de lichid şi alimente în esofagul inferior, care duce deseori la o tumefiere accentuată. Denumită şi „cardiospasm" sau „megaesofag", acalazia este similară bolii Hirschsprung sau megalocolonului (capitolul al 46-lea) şi este provocată de o degenerescenţă a plexului Auerbach. Secţionarea vagului produce o acalazie pronunţată la maimuţă, un fenomen care sugerează că descărcarea vagală în plexul Auerbach este hotărîtoare pentru deschiderea cardiei.

BIBLIOGRAFIE

1. BABKIN B. P. — *Secretory mechanism of the digestive glands*, New York, Paul B. Hoeber, 1944, XIX, 900 p.
2. BAXTER H. — *Amer. J. Physiol.*, 1931, *97* : 450.
3. BAXTER H. — *J. biol. Chem.*, 1933, *102* : 203.
4. BOSMA J. F. — *Physiol. Rev.*, 1957, *37* : 275.
5. CHILDREY J. H., ALVAREZ W. C. şi MANN F. C. — *Arch. int. Med.*, 1930, *46* : 361.
6. CODE C. F., CREAMER B., SCHLEGEL J. F., OLSEN A. M., DONOGHUE F. E. şi ANDERSEN H. A. — *An atlas of esophageal motility in health and disease*, Springfield, Ill., Charles C. Thomas, 1958.
7. DOTY R. W. şi BOSMA J. F. — *J. Neurophysiol.*, 1956, *19* : 44.
8. EMMELIN N. — *Physiol. Rev.*, 1952, *32* : 21.
9. FLEMING A. J. şi MACINTOSH F. C. — *Quart. J. exp. Physiol.*, 1935, 25 : 207.
10. FYKE F. E. Jr. şi CODE C. F. — *Gastroenterology*, 1955, *29* : 24.
11. GANTT W. H. — *Amer. J. Physiol.*, 1937, *119* : 493.
12. GANTT W. H. — *Amer. J. Physiol.*, 1938, *123* : 74.
13. GIANTURCO C. — *Amer. J. Roentgenol.*, 1934, *31* : 735.
14. HIGHTOWER N. C. Jr. — *Amer. J. Surg.*, 1957, *93* : 154.
15. HOWELL A. H. şi MANLY R. S. — *J. dent. Res.*, 1948, *27* : 705.
16. HWANG K., ESSEX H. E. şi MANN F. C. — *Amer. J. Physiol.*, 1947, *149* : 429.
17. HWANG K., GROSSMAN M. I. şi IVY A. C. — *Amer. J. Physiol.*, 1948, *154* : 343.
18. INGELFINGER F. J. — *Physiol. Rev.*, 1958, *38* : 533.

19. KNIGHT G. C. — *Brit. J. Surg.*, 1934, *22* : 155.
20. LANGENSKIÖLD A. — *Acta physiol. scand.*, 1941, 2 *(Suppl. 6)*.
21. LUNDBERG A. — *Physiol. Rev.*, 1958, *38* : 21.
22. MACINTOSH F. C. şi RAWLINSON H. E. — *Quart. J. exp. Physiol.*, 1935, *25* : 199.
23. MOSHER H. P. — *Laryngoscope (St. Louis)*, 1927, *37* : 235.
24. RAMSEY G. H., WATSON J. S., GROMIAK R. şi WEINBERG S. A. — *Radiology*, 1955, *64* : 498.
25. RASMUSSEN A. T. — *The principal nervous pathways*, New York, The Macmillan, Co., 1941.
26. RAWLINSON H. E. — *Anat. Rec.*, 1933, *57* : 289.
27. RUSHMER R. F. şi HENDRON J. A. — *J. appl. Physiol.*, 1951, *3* : 622.
28. SANCHEZ G. C., KRAMER P. şi INGELFINGER F. J. — *Gastroenterology*, 1953, *25* : 321.
29. SCHLEGEL J. F. şi CODE C. F. — *Amer. J. Physiol.*, 1958, *193* : 9.
30. STAVRAKY G. W. — *Amer. J. Physiol.*, 1940, *129* : 539.
31. STORMONT D. L. — *Anat. Rec.*, 1926, *32* : 242.
32. TRISKA W. — *Pflüg. Arch. ges. Physiol.*, 1924, *204* : 660.
33. WANG S. C. — *J. Neurophysiol.*, 1943, *6* : 195.

Capitolul al 44-lea

Stomacul

Paul F. Fenton

Secreţiile stomacului

Metodele de obţinere a secreţiilor gastrice
Secreţia de acid clorhidric
Teoriile asupra formării acidului
Secreţia de pepsină
Secreţia neparietală
Secreţia de mucus

Controlul secreţiei gastrice

Trei faze ale secreţiei gastrice
Controlul duodenal al secreţiei acide

Digestia gastrică

Pepsina
Renina
Lipaza

Mişcările stomacului

Vărsăturile
Evacuarea gastrică

Absorbţia gastrică

S-a pretins adeseori că stomacul nu este esenţial pentru economia vitală a corpului omenesc. Deşi aceasta este adevărat pînă la un anumit punct, ablaţia chirurgicală a stomacului modifică extrem de mult capacităţile digestive ale individului. Stomacul acţionează ca un depozit temporar prin reţinerea hranei ingerate, pînă cînd aceasta este redusă la o formă acceptabilă pentru duoden. Digestia are loc în stomac dar, atît cît ştim astăzi, toate funcţiile digestive ale acestui organ pot să se desfăşoare în altă parte dacă este necesar. Conţinutul foarte acid al stomacului exercită o oarecare influenţă bactericidă, iar secreţia lui completează transformarea în chim a hranei ingerate, transformare începută de salivă.

Secreţiile stomacului

În unele studii ale „sucului gastric" au fost recoltate probe de secreţie pură din regiuni specifice ale stomacului; în alte studii conţinutul

gastric a fost aspirat după un prînz de probă. Prînzul de probă ca şi saliva înghiţită au ca rezultat ca acest din urmă tip de studii să nu fie prea sigur în afară de faptul că reprezintă o indicaţie a tulburărilor mari ale mecanismului secretor. Sucul gastric secretat ca răspuns la stimulii fiziologici este un lichid acid cu o greutate specifică mică, mai mult sau mai puţin colorat de bila regurgitată din duoden. Acidul clorhidric este prezent într-o concentraţie de aproximativ 0,12 N (concentraţia este jumătate din această valoare într-un prînz de probă aspirat). De asemenea sînt prezente săruri de sodiu, potasiu şi calciu. Proteinele conţinute în sucul gastric sînt mucina şi, în concentraţii mici, enzimele: pepsina, renina şi lipaza. Mai puţin bine precizat decît aceste trei enzime, este aşa numitul „factor intrinsec" care acţionează asupra „factorului extrinsec" (vitamina B_{12}) din alimente, pentru a forma substanţa hematopoetică stimulatoare a producerii globulelor roşii ale sîngelui. Volumul de suc gastric secretat de om într-o zi poate atinge 2—3 litri. În mod normal, aproape tot acest lichid, ca şi sărurile ce le conţine sînt reabsorbite; este uşor de înţeles de ce tulburări ca vărsăturile sau diareea pot duce la modificări profunde ale conţinutului de apă şi ale echilibrului electrolitic al corpului.

Metodele de obţinere a secreţiei gastrice. Studiile asupra conţinutului gastric obţinut prin extragerea unor bureţi înghiţiţi, precum şi studiile referitoare la digestie, efectuate pe alimente încapsulate lăsate în stomac pentru intervale scurte de timp, au furnizat informaţii foarte valoroase privitor la secreţiile gastrice şi modul lor de acţiune. Şi mai interesante sînt observaţiile făcute pe subiecţii umani care au suferit fistule gastrice accidentale, dintre acestea exemplul cel mai renumit fiind studiul lui Beaumont asupra lui Alexis St. Martin în 1833. De atunci au fost efectuate diverse cercetări similare [2, 48]. Astfel de fistule pot fi produse chirurgical la animalele de experienţă al căror conţinut gastric poate fi recoltat pentru examinare în condiţii strict definite.

Un progres real s-a realizat cînd Heidenhain a introdus procedeul său de rezecare a unor porţiuni specifice ale stomacului şi de transformare a acestora în pungi izolate (sau stomacuri mici) care se deschid direct prin peretele corpului. Secreţia porţiunilor de stomac separate a putut fi astfel studiată fără contopirea secreţiei cu saliva, cu lichidul duodenal, sau cu alimentele ingerate. Valoarea experimentală a unui astfel de preparat este limitată, totuşi, deoarece aprovizionarea originară cu sînge şi nervi este considerabil întreruptă. Acest dezavantaj a fost înlăturat de Pavlov, care a preparat pungi gastrice cu o aprovizionare sanguină şi nervoasă presupusă ca intactă *.

Un preparat deosebit de util în clarificarea factorilor umorali este punga denervată transplantată. O porţiune din peretele stomacului este rezecată, modelată ca o pungă, şi transplantată într-o regiune a corpului cu aprovizionare sanguină foarte bună. După stabilirea unei circulaţii colaterale prin punga cea nouă, pedicului conţinînd vechile vase sanguine şi filete nervoase este complet secţionat. Punga cea nouă posedă astfel o aprovizionare sanguină adecvată dar este esenţialmente denervată şi va secreta numai ca răspuns la o stimulare directă prin secretagoge introduse în pungă sau ca răspuns la agenţii din sîngele circulant.

Un alt procedeu care ne oferă informaţii importante constă în montarea de porţiuni specifice ale mucoasei gastrice în camere speciale care permit detectarea modificărilor chimice de ambele părţi ale membranei. Cu animale suficient de mici (broaşte, şoareci) este posibil studiul secreţiilor întregului stomac (sau mucoasei) ligaturat la nivelul cardiei şi pilorului şi incubat într-un mediu adecvat care să asigure o oxigenare suficientă.

Secreţia de acid clorhidric. Dovezile citochimice sugerează că celulele parietale ale stomacului de mamifere elaborează acidul clorhidric. În

* Vezi şi Hollander şi Jemerin [26].

timp ce pH-ul citoplasmei celulei parietale rămîne aproape neutru, pH-ul conţinutului canalicular scade la niveluri foarte joase, în decursul secreţiei acide (fig. 531). Nici un alt tip celular din mucoasa gastrică nu pare a fi în acel moment o sursă posibilă de acid clorhidric. Stomacul de biber conţine o „glandă cardiacă", prevăzută din belşug cu celule parietale care produc o secreţie abundentă de HCl la un pH de 1,02 [32].

Sucul gastric recoltat din regiunea fundică a stomacului este foarte acid, în timp ce sucul din regiunea pilorică este în general uşor alcalin.

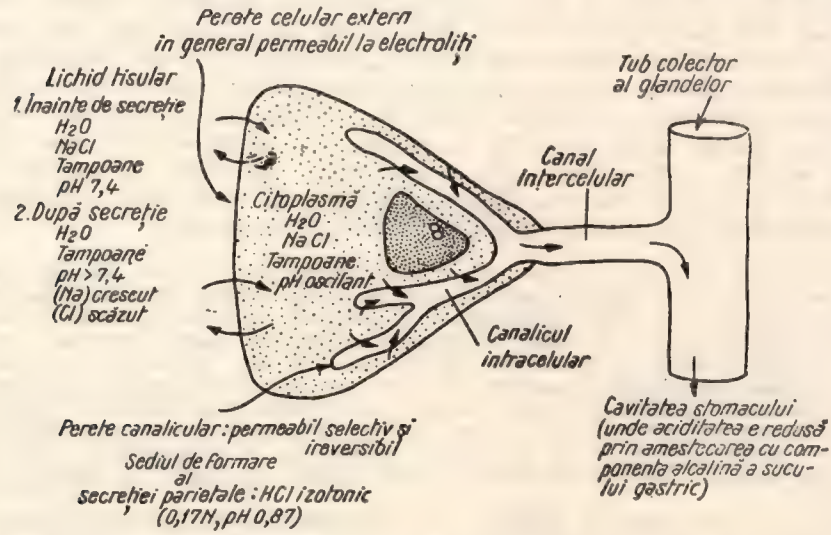


Fig. 531. — Reprezentarea schematică a procesului de formare a HCl în celulele parietale ale stomacului. Reacţiile chimice la nivelul peretelui canalicului intracelular: NaCl + H_2O → HCl + NaOH. NaOH reacţionează cu tampoanele celulare. (După Hollander, *Gastroenterology*, 1943, *1*: 427).

În mod obişnuit, iritarea mucoasei gastrice declanşează secreţia de mucus, care poate acţiona ca o substanţă diluantă, sau într-o oarecare măsură ca agent neutralizator. Astfel, stomacul poate să producă secreţii variate, iar sucul care este aspirat din întregul stomac este un amestec de diferite lichide. În plus, tipul de stimul utilizat pentru declanşarea fluxului de suc va determina într-o mare măsură tipul de secreţie obţinută. pH-ul sucului gastric, aşa cum vine din canalicule, este mai mic decît 1; sucul devine apoi mai alcalin (pH 1,5—2,5) prin amestecarea cu alte secreţii gastrice.

Se ştia de mult, prin analiza secreţiei parietale şi a plasmei sanguine, că presiunile osmotice ale celor două lichide sînt în mod normal aproape identice. Gilman şi Cowgill [14] au arătat că modificările concentraţiei ionice a plasmei sanguine duc la modificări paralele ale concentraţiei clorurilor din secreţia parietală (fig. 532). Numeroşi cercetători au confirmat această dependenţă a concentraţiei parietale în cloruri faţă de constituţia ionică a sîngelui. Astăzi se recunoaşte în general că secreţia parietală, dacă este ferită de amestec, conţine ioni de hidrogen într-o concentraţie de aproximativ

0,16 N, ioni de cloruri 0,166 N şi o oarecare cantitate de bază fixă. S-a demonstrat că aciditatea primară este dificil de determinat datorită neutralizării rapide şi datorită difuziunii retrograde posibile a HCl. Prin spălarea mucoasei cu tampon de glicocol pentru a capta acidul secretat, Teorell [44] a obţinut o dovadă indirectă, care a sugerat că aciditatea primară, produsul iniţial de secreţie, poate fi mult mai concentrată decît 0,167 N.

În timp ce acidul clorhidric este secretat, o cantitate echivalentă de ioni de bicarbonat intră în torentul sanguin. Această emigrare a bicarbona-

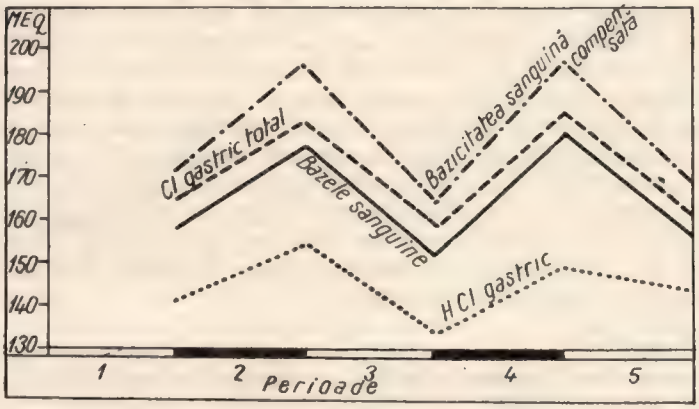


Fig. 532. — Modificările paralele ale acidităţii gastrice şi ale clorurilor totale cu modificările din concentraţia bazelor sanguine. Sucul gastric a fost obţinut dintr-o pungă Heidenhain sau Pavlov ca răspuns la histamină. (După Gilman şi Cowgill, *Amer. J. Physiol.*, 1931, *99*: 174).

tului poate fi aşa de amplă după un prînz greu, încît să se manifeste printr-un aşa-numit flux alcalin, o alcalinizare tranzitorie a urinii. Davenport şi Fisher [5] au demonstrat că celulele parietale ale stomacului conţin cantităţi importante de anhidrază carbonică, care catalizează hidratarea bioxidului de carbon. *In vitro*, mucoasa gastrică a animalelor mici poate fi stimulată să producă acid prin adăugarea de histamină sau de substanţe parasimpaticomimetice la mediul de nutriţie. În timpul procesului secretor, solicitările de oxigen şi substrat ale ţesutului izolat cresc mult. Bicarbonatul părăseşte ţesutul la nivelul porţiunii seroase. Cînd ţesutul atinge o viteză mare de secreţie, este necesară o sursă externă de bioxid de carbon pentru a completa cantitatea produsă în interiorul celulei. Dacă ţesutul este lipsit de sursa de bioxid de carbon externă, secreţia de acid poate continua cu o viteză importantă, dar se produc leziuni grave pe mucoasă. Acest fenomen l-a determinat pe Davies [6] să afirme că funcţia principală a anhidrazei carbonice ar fi hidratarea bioxidului de carbon, acesta din urmă servind la neutralizarea substanţelor alcaline produse în decursul secreţiei. Davenport [4] a sugerat că acidul lactic produs în timpul glicolizei ajută intens la neutralizarea substanţelor alcaline.

Importanţa anhidrazei carbonice pentru formarea HCl a fost pusă la îndoială, deoarece studii mai vechi au arătat că inhibarea intensă a enzimei are un efect slab asupra secreţiei. Totuşi, inhibitori mai noi şi mai activi

ai anhidrazei carbonice diminuează formarea de HCl. De aceea se pare că enzima ar juca un rol vital în secreţia gastrică [27]. Energia pentru secretarea activă, atît a ionilor de hidrogen, cît şi a ionilor de cloruri poate proveni, după cum se pare, din hidraţii de carbon, piruvaţi, lactaţi, sau acetoacetaţi. Cianurile şi iodoacetaţii, care inhibează metabolismul energetic, inhibează de asemenea şi secreţia de HCl.

Cercetările substratelor posibile care ar putea furniza energia pentru secreţia de acid clorhidric au determinat pe Davenport [4] să conchidă că stimularea epiteliului secretor nu măreşte în mod necesar viteza de dispariţie a substratului, deşi ea măreşte secreţia de acid. Din acest fapt, el conchide că factorii stimulanţi ai secreţiei determină modificări calitative în metabolismul substratului. *In vitro,* studiile au arătat că producerea de acid nu ar depăşi 4 molecule pentru fiecare moleculă de oxigen consumat. Aceasta este în acord cu părerea susţinută de mulţi că ionul de hidrogen rezultă din oxidaţiile intracelulare, necesitînd transportul unui electron pentru fiecare ion de hidrogen produs. Deoarece o moleculă de oxigen este capabilă să primească 4 electroni, ea ar putea fi acceptorul fundamental de electroni în formarea a 4 ioni de hidrogen. În anumite condiţii, o cantitate oarecare suplimentară de acid se poate forma în decursul descompunerii anaerobe a hidraţilor de carbon.

Teoriile asupra formării acidului. O explicaţie satisfăcătoare pentru formarea de HCl trebuie să ia în considerare toate faptele cunoscute. Numeroasele ipoteze discutate în mod curent fie că nu explică toate faptele cunoscute, fie că includ afirmări care nu sînt încă abordabile unei analize experimentale [21]. Hollander [25] a postulat un proces de hidrolizare a NaCl în HCl şi NaOH la nivelul membranei, proces în care acidul este secretat imediat într-un canalicul iar baza rămasă este neutralizată de sistemele tampon ale celulelor. Se presupune că un mecanism celular pompează acid şi apă prin membrană. Rehm [39, 40] s-a interesat în primul rînd de diferenţele de potenţial inerente între partea mucoasă şi partea seroasă a peretelui stomacului. Această diferenţă de potenţial ia naştere între suprafaţa submucoasă şi cea mucoasă şi este localizată deci în mare parte în epiteliul secretor. Cînd diferenţa de potenţial este mărită de un curent extern, secreţia la HCl creşte. Inversarea curentului aplicat reduce viteza de secreţie. Forţa electromotrice a peretelui gastric deserveşte numai o mică parte din totalul energiei de secreţie. Rehm şi alţii au arătat că potenţialul mucoasei este astfel încît ionii de cloruri s-ar deplasa spre porţiunea seroasă. Aceasta s-a considerat ca un argument în plus pentru faptul că clorurile sînt secretate activ de glandele gastrice. El a întărit posibilitatea că ionii de hidrogen pot fi secretaţi de celulele epiteliale superficiale, pe cînd celulele parietale contribuie la secreţia de cloruri.

S-a sugerat că acidul traversează membrana celulară în combinaţie cu o moleculă transportoare. Davies [6] şi alţii au sugerat că ionii de hidrogen îşi au originea în procesele exsudative celulare, în care se ştie că metabolitul hidrogen există ca ion de hidrogen în timpul transportului de electroni.

Secreţia de pepsină. Proenzima inactivă, pepsinogenul este elaborată de celulele principale ale fundului stomacului. Ea este activată în contact cu acidul clorhidric, deşi procesul de activare se poate desfăşura în mod autocatalitic. Secreţia de pepsină se produce ca răspuns la stimularea nervoasă, în special pe calea fibrelor parasimpatice. O stimulare adecvată a fibrelor nervoase simpatice aferente ale stomacului poate declanşa, totuşi, o oarecare liberare de pepsină. Secreţia de pepsinogen se produce în mod continuu la om, deşi la un nivel coborît, dar este intermitentă sau absentă la unele animale [23]. Secreţia de pepsinogen poate fi abolită prin atropină, dar nu prin vagotomie. Acţiunea de blocaj exercitată de atropină prezintă

interferență numai cu secreția de pepsinogen, nu și cu sinteza lui. Deși histamina nu stimulează secreția de pepsinogen la animalele de experiență, ea are un puternic efect de excitare a acestei secreții la om. Administrarea hormonului enterogastrona inhibează secreția enzimei.

Secreția neparietală. Se știe de mult că secreția din regiunea pilorică a stomacului este în mod obișnuit ușor alcalină. Această regiune contribuie probabil la fracțiunea de secreție neparietală. Gray și Bucher [16] au calculat în mod experimental compoziția acestei secreții alcaline neparietale ca fiind următoarea: 0,155 N sodiu; 0,007 N potasiu; 0,004 N calciu; 0,133 N clorură; și 0,033 N bicarbonat. Fluxul de suc neparietal poate fi declanșat prin iritarea moderată a mucoasei, prin contactul cu soluții hipertonice, prin administrarea unor doze mici de histamină și prin numeroși alți stimuli. Funcțiunea sucului neparietal constă probabil, în afară de neutralizarea parțială a acidului înainte de intrarea lui în intestinul subțire, în diluarea substanțelor iritante prezente în lumenul gastric.

Secreția de mucus. Iritarea moderată pe cale mecanică sau chimică a mucoasei gastrice declanșează o secreție de mucus [24]. Acest fluid vîscos, limpede, aderă puternic la suprafața epiteliului. Bariera mucoasă (mucusul + suprafața epiteliului) protejează probabil contra iritațiilor chimice, mecanice și termice, în special a acidului clorhidric și pepsinei, care sînt aproape totdeauna prezente. Celulele principale cervicale ale glandelor gastrice secretă ceea ce se numește lichidul mucoid, în timp ce epiteliul de suprafață secretă un produs care este mult mai gelatinos. pH-ul mucusului este situat între 6,8 și 9,2. Concentrația clorurilor din mucus este de 0,122 N, iar puterea-tampon între pH inițial și pH 3,5 este de 0,04 N. S-a arătat că secreția celulelor cervicale principale este activă în special ca factor intrinsec în hematopeză [15].

Controlul secreției gastrice

Aciditatea constantă, foarte ridicată, a secreției celulelor parietale a fost deja discutată. Aciditatea conținutului gastric este extrem de variabilă și nu este niciodată așa de ridicată ca aceea a sucului parietal pur. Diluția este de importanță considerabilă. Secreția parietală nu este singura care se produce în condiții fiziologice. Alte sucuri digestive, împreună cu lichidele din prînzul ingerat, acționează ca să dilueze acidul din secreția parietală. Neutralizarea prin alți componenți ai secreției gastrice a fost de asemenea considerată de unii ca avînd importanță în reglarea acidității gastrice, ca și regurgitarea conținutului duodenal alcalin [47].

Acidul însuși, cînd ajunge la duoden, poate inhiba secreția celulelor parietale. Deci putem considera aciditatea conținutului gastric ca o funcție a gradului de secreție a sucului parietal, acesta din urmă fiind determinat de tipul de stimul aplicat celulelor secretoare și de gradul acidității existente în stomac la un moment dat. Diluarea sucului parietal de către alte secreții gastrice, de către alimentele ingerate, și prin regurgitarea conținutului duodenal joacă de asemenea un rol.

Trei faze ale secreției gastrice. În raport cu originea stimulilor care provoacă secreția sucului gastric, au fost elucidate trei aspecte distincte ale secreției: *cefalic, gastric,* și *intestinal.* Faza *cefalică* include atît re-

flexele condiţionate, cît şi cele necondiţionate. Gustul alimentelor este suficient pentru a determina un flux abundent de suc gastric. Pe acesta se suprapun reflexele condiţionate, descoperite de Pavlov [34], care implică simţul văzului, simţul mirosului etc.

Una din contribuţiile importante ale lui Pavlov, care a făcut ca astfel de studii să fie posibile, a fost prepararea cîinilor esofagotomizaţi, cu pungi gastrice. Esofagotomia permite animalului să înghită hrana mai mult sau mai puţin normal, dar îngăduie ca bolul înghiţit să scape printr-o deschidere a gîtului fără ca să ajungă vreodată la stomac.

Sucul de apetit, aşa cum este adesea numită secreţia din faza cefalică, pare să fie un amestec al tuturor secreţiilor gastrice; acest suc este foarte acid şi conţine multă pepsină şi cloruri neutre (din secreţia neparietală). Secţionarea vagului imediat deasupra stomacului elimină complet faza cefalică a secreţiei gastrice.

Deoarece faza cefalică a secreţiei gastrice are o durată relativ scurtă, în mod obişnuit nu mai mult ca 30 de minute, ea nu prea are alt rol decît să înceapă digestia gastrică. Totuşi, într-o măsură foarte mare, substanţele secretagoge eliberate în cursul acestui scurt interval determină începutul celei de-a doua faze a secreţiei sau faza *gastrică.*

Anumite alimente sau produse de digestie a alimentelor declanşează secreţia de suc gastric cînd sînt plasate direct în stomac (fig. 533). Beaumont credea că o frecare fină a mucoasei gastrice a pacientului său, Alexis St. Martin, a determinat fluxul de suc gastric. Pavlov a combătut acest punct de vedere, deoarece pungile gastrice ale animalelor lui nu au secretat cînd a pus particule de nisip în ele. În 1906, Edkins [10] a afirmat existenţa unui hormon gastric, *gastrina.* Extractele de mucoasă din antrul piloric, injectate intravenos, au declanşat fluxul de suc gastric. Deşi s-au ridicat ulterior numeroase obiecţiuni împotriva experienţelor lui Edkins, în special că extractele lui conţineau histamină, existenţa gastrinei este astăzi unanim acceptată. Grossman şi colab. [18] au arătat că destinderea porţiunii pilorice a stomacului stimulează secretarea de acid clorhidric de către glandele fundice şi că acest efect se produce şi atunci cînd toate legăturile nervoase între porţiunea excitată a stomacului şi porţiunile care răspund prin secreţie au fost întrerupte. Această întrerupere a fost realizată prin transplantarea subcutanată fie a unei porţiuni pilorice, fie a unei porţiuni fundice. Aceasta ar părea să constituie dovada concludentă pentru existenţa unui hormon al secreţiei gastrice. Komarov [29, 30] a izolat din mucoasa antrală o fracţiune proteică care posedă toate proprietăţile gastrinei, dar este aparent liberă de histamină. Ca şi histamina ea stimulează în primul rînd celulele parietale; adică, ea declanşează fluxul unui lichid foarte acid cu puţină pepsină. Numeroase preparate de gastrină au fost neîndoielnic amestecate cu histamină, care este ea însăşi un stimulent puternic al celulelor parietale. Cea mai recentă dovadă suplimentară de existenţă a unui mecanism hormonal al gastrinei reiese din cercetările lui Dragstedt şi colab. [8, 9]. Aceşti cercetători au transplantat antrul stomacului în duoden sau în colon şi în plus au preparat, la aceleaşi animale, pungi Pavlov sau Heidenhain. Concluzia lor a fost următoarea: „Antrul este o glandă cu secreţie internă, distinctă ca funcţiune, care produce un excitant specific al secreţiei gastrice cînd vine în contact cu conţinutul obişnuit al stomacului, duodenului sau colonului după hrănire... Datele obţinute din aceste expe-

rienţe de transplantare reprezintă argumentul concludent pentru validitatea ipotezei lui Edkins referitoare la gastrină" [9].

În anul 1942, Uvnäs a dovedit că descărcarea vagală determinată de excitaţia electrică sau de faza cefalică a secreţiei gastrice produce mai puţină secreţie din regiunea fundică intactă, dacă regiunea pilorică a stomacului este rezecată [45]. Din aceste experienţe s-a conchis că excitarea

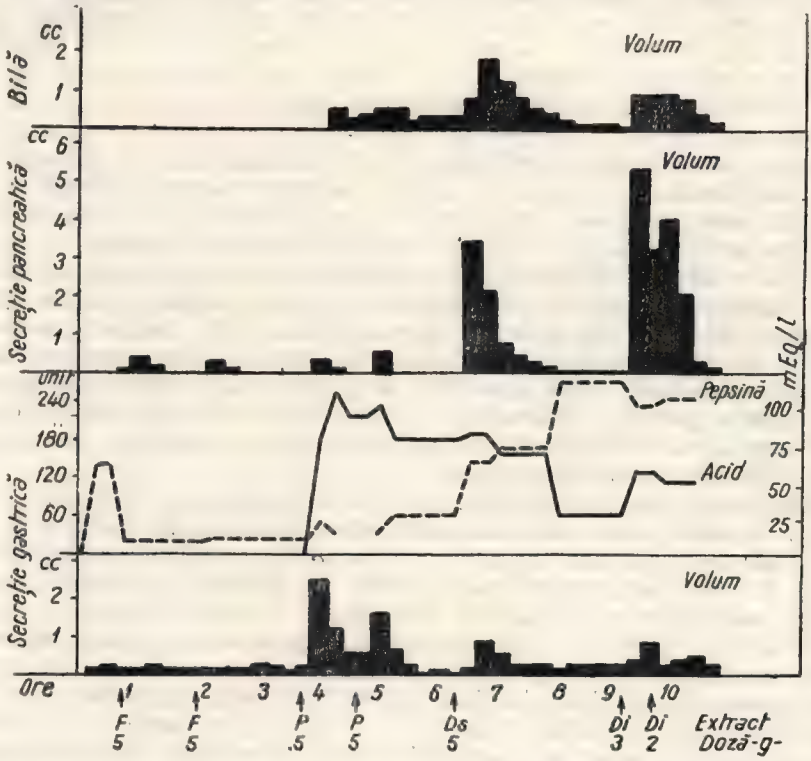


Fig. 533. — Secreţia gastrică, secreţia pancreatică şi fluxul biliar, ca răspuns la extractele din diferitele porţiuni ale stomacului şi duodenului. Extractele fundice (*F*) erau aproape inerte, în timp ce extractele pilorice (*P*) au dat o secreţie abundentă de acid. Extractele din duodenul superior şi inferior (*Ds, Di*) au declanşat producerea de pepsină. (După Komarov, *Rev. Canad. Biol.*, 1942, *1* : 391).

vagului determină secreţia de gastrină. Deşi pungile fundice denervate nu răspund în mod obişnuit la descărcarea vagală indusă prin insulină, regiunea fundică produce gastrină ca răspuns la excitarea vagului, dacă pilorul este protejat de secreţia de acid [33]. Această corelaţie ar putea fi un efect neurohumoral sau un efect indirect al hipermobilităţii antrale. O corelaţie neurală a eliberării de gastrină este indicată prin experienţe recente în care anestezicele locale aplicate la antru au blocat eliberarea gastrinei ca răspuns la distensie şi la stimulii chimici [49].

Faza a treia sau *intestinală* a secreţiei gastrice este iniţiată de un mecanism umoral, cînd anumite produse alimentare sau anumite secretagoge, dacă nu toate, vin în contact cu mucoasa intestinală. Duodenul, ca şi

antrul piloric, este capabil de a secreta o substanţă asemănătoare gastrinei. Utilitatea unui astfel de mecanism în promovarea unei digestii gastrice mai ample este evidentă. Totuşi, în ultimii ani, s-a dat prea puţină atenţie acestui mecanism, descris iniţial de Pavlov.

Doig şi colab.[7] au comunicat observaţii importante făcute pe un individ „decorticat" cu o fistulă gastrică. O leziune întinsă a cortexului cerebral a făcut ca acest bolnav să fie în permanenţă inconştient. Traheotomia şi gastrotomia au fost efectuate pentru a înlesni îngrijirea bolnavului. La acest bolnav: 1) secreţia gastrică a persistat în toate condiţiile; 2) nici o modificare de secreţie nu a urmat după administrarea de insulină; 3) histamina aplicată local, atropina şi adrenalina şi-au exercitat efectele obişnuite; 4) nu s-a constatat nici un fel de reacţie la stimulii care necesitau o interpretare individuală; 5) de asemenea nu s-a observat vreo reacţie la stimularea cu agenţi nocivi. La acest bolnav, diferiţii stimuli şi mecanismele nervoase implicate în faza cefalică nu ar avea efect.

Impulsurile vagale stimulează secreţia de acid, pepsină şi mucus; atropina are efecte inhibitoare, iar pilocarpina efecte excitatoare. Descărcările vagale au fost produse printr-o nutriţie simulată (faza cefalică a digestiei) şi de o hipoglicemie prin insulină, şi în aparenţă se produc continuu la un nivel coborît, deoarece vagotomia reduce aşa-numita „secreţie interdigestivă". Într-un anumit mod, vagotomia reduce de asemenea şi capacitatea glandelor parietale de a răspunde la histamină şi la alte substanţe stimulatoare. Vagotomia, care trebuie să fie completă, este un mijloc eficient de tratare a ulcerului peptic.

Histamina este un excitant puternic al celulelor parietale şi este utilizată în locul unui prînz de probă pentru a stimula secreţia de acid. Pe de altă parte, ea are un efect slab sau chiar nul asupra secreţiei de pepsină [13]. Mucoasa gastrică este extrem de bogată în histamină, şi ea apare în sucul gastric secretat ca răspuns la o mare varietate de stimuli. La animalele de laborator, histaminaza, o enzimă care distruge histamina, reduce secreţia de acid clorhidric nu numai ca răspuns la histamină dar şi ca răspuns la nutriţia simulată sau la injectarea de substanţe simpaticomimetice [18]. Aceste fapte sugerează cu tărie că histamina este o verigă în lanţul de fenomene neuroumorale care stimulează celula parietală [11]. Este posibil ca fibrele vagale postganglionare să elibereze acetilcolina, care la rîndul ei pune în libertate histamina; în acest caz, ea ar fi factorul neuroumoral imediat pentru celulele parietale.

Mecanismul prin care secretagogele sau stimulul prin distensiune declanşează eliberarea gastrinei a fost cercetat frecvent. Faptul că o injecţie de atropină sau aplicaţiile locale de cocaină pot aboli eliberarea de hormoni sugerează foarte serios că, în acest proces, este implicat un mecanism nervos [17]. S-a sugerat că histamina este singurul agent chimic capabil să stimuleze realmente celula parietală şi că toţi ceilalţi stimulatori cunoscuţi ai secreţiei acide trebuie în primul rînd să producă eliberare de histamină.

Controlul duodenal al secreţiei acide. Numeroase substanţe, în contact cu membranele mucoase ale intestinului subţire, *inhibează* secreţia de suc gastric. Printre acestea sînt grăsimile şi soluţiile hipertonice de glucide, aminoacizii şi NaCl, cînd vin în contact cu mucoasa duodenală. Deşi acest mecanism inhibitor este parţial sub control nervos, a fost demonstrată existenţa unui agent umoral — *enterogastronul.* Preparatele

relativ brute din acest hormon, administrate i.v., inhibează secreţia acidă ca răspuns la histamină şi inhibează de asemenea atît secreţia de acid, cît şi secreţia de pepsină ca răspuns la hrană. O substanţă înrudită de aproape, *urogastronul*, a fost izolată din urina normală. S-au făcut numeroase încercări pentru utilizarea acestori depresori secretori în profilaxia şi tratamentul ulcerului peptic. Enterogastrona diminuează de asemenea motilitatea şi golirea gastrică (vezi mai jos).

Digestia gastrică

Pepsina. Această enzimă este formată de celulele principale din regiunea fundică, dar a fost găsită şi în regiunea pilorică. Pepsina acţionează în mod preferenţial asupra proteinelor native la un pH optim de 2,0 — acesta din urmă depinzînd în mare măsură de alte condiţii. De exemplu, pepsina poate digera anumite peptide specifice la un pH de 4,0. Acţiunea continuă a pepsinei *in vitro* va avea ca rezultat o scindare de aproximativ 30% din catenele peptidice ale moleculelor proteice, formînd proteoze, peptone şi unii aminoacizi. Pepsina nu acţionează asupra unor proteine cum sînt keratinele sau cum sînt mucinele, şi nici nu atacă derivaţii proteici cu greutate moleculară mică, cu excepţia unor peptide sintetice foarte specifice. O dată cu descompunerea parţială a componenţilor proteici din substanţele alimentare ingerate se produce o eliberare a unei mari părţi din conţinutul lor celular şi o dezintegrare considerabilă a structurii tisulare. Dispersia conţinuturilor celulare rezultată ajută la începerea fazei gastrice şi a fazei intestinale din procesul secretor gastric. Se pare că pepsina ar juca şi un rol important în ceea ce priveşte punerea în libertate a vitaminelor (în special a celor din complexul B) din combinaţia lor cu proteinele.

Renina. Au existat multe controverse cu privire la existenţa reală a unei enzime lactocoagulante. Discuţia s-a datorat în mare parte faptului că pepsina de diferite grade de puritate a închegat laptele. Totuşi s-a pretins că pot fi obţinute preparate de renină complet lipsite de o activitate peptică. De altfel, astăzi nu se mai acceptă părerea că izolarea unei substanţe cristaline reprezintă o garanţie a purităţii sau omogenităţii ei ; un preparat cristalin de pepsină poate fi amestecat cu alte enzime ca, de exemplu, renina. Deoarece renina are un pH optim foarte diferit de pH constatat în mod obişnuit în stomacul uman adult, pare puţin probabil ca această enzimă să fie importantă în economia alimentară a omului adult. Stomacul de copil, care are o secreţie acidă scăzută, este un loc mult mai favorabil pentru activitatea reninei. Aceasta satisface în mod evident cerinţele situaţiei, deoarece pentru copilul mic laptele constituie cîtva timp principala sursă de hrană. S-a spus adeseori că „scopul" reninei este să coaguleze laptele, micşorînd viteza cu care acesta se scurge din stomac, şi astfel să permită desfăşurarea unei digestii peptice. Există posibilitatea ca renina să determine unele modificări, neclarificate pînă în prezent, în molecula de cazeină, făcînd-o susceptibilă la acţiunea altor proteaze.

Lipaza. Nu se ştie exact dacă această enzimă este un produs al secreţiei gastrice. Se poate susţine că lipaza intră în stomac ca rezultat al regurgitării conţinutului duodenal. În orice caz, pH stomacului adult

este foarte nefavorabil pentru acţiunea lipazei deşi ea poate juca un rol în procesele digestive ale tractului gastrointestinal infantil.

Mişcările stomacului

Vechea şi mult citata experienţă a lui Grützner [20], în care el a hrănit şobolani în serie cu alimente colorate, a arătat că alimentele se aşază singure în stomac în straturi distincte. Bolul iniţial este împins spre periferie, adică spre marea curbură, în timp ce bucăţelele următoare se stratifică în sfere concentrice cu bolul cel mai recent înghiţit în apropierea cardiei. Stra-

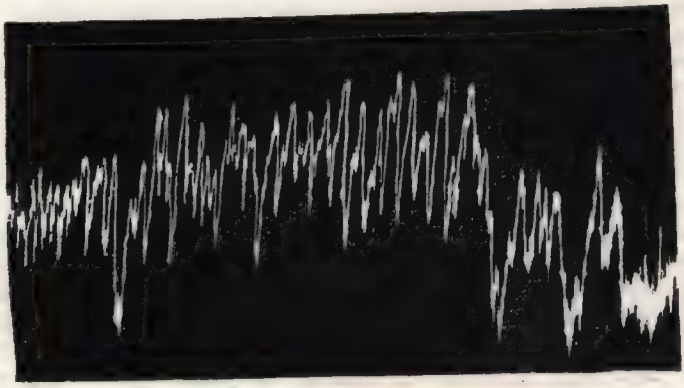


Fig. 534. — Contracţiile normale de foame ale stomacului gol, la un bărbat de 31 ani, după o perioadă de post de 25 de ore. (După Patterson, *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1933, *34*: 252).

tul cel mai exterior de alimente vine astfel în contact intim cu enzimele şi cu HCl din sucul gastric şi este supus acţiunii sale digestive şi solvente, în timp ce digestia salivară poate să continue la pH ce persistă în porţiunea cea mai interioară a masei alimentare pentru un timp oarecare. Contracţiile peristaltice ale stomacului, suprapuse peste contracţiile lui tonice, servesc la deplasarea chimului semilichid de-a lungul periferiei masei alimentare spre pilor. Aceste contracţii încep înăuntrul unei perioade de cîteva minute după ce alimentele intră în stomac. Ele reapar la intervale de 20 de secunde şi sînt determinate de destinderea musculaturii, destindere cauzată de prezenţa alimentelor. Undele peristaltice, care traversează doar distanţe scurte şi nu ajung la pilor, ajută în mod neîndoios la amestecul cel puţin al acelei porţiuni din alimentele ingerate care se găseşte lîngă peretele gastric. Împreună cu undele de mai lungă propagare, ele ajută la deplasarea chimului spre pilor.

Dacă aşezăm un balon în stomacul gol al unei persoane normale, înregistrarea prezintă 4 tipuri de unde: 1) un tip este determinat de pulsul arterial; 2) altul de mişcările respiratorii; 3) al treilea tip de unde a fost denumit *tonus* şi este produs de contracţiile fundice; în mod obişnuit, aceste unde nu sînt percepute sub formă de contracţii dureroase de foame [4]. Al patrulea tip de contracţii este mai important şi constă din perioade de contracţii ritmice relativ puternice care pot alterna cu perioade de acalmie (fig. 534). Fiecare contracţie individuală din acest tip

durează aproape 30 de secunde şi poate fi suprapusă ritmului tonic; ea poate fi interpretată în mod subiectiv ca „foame". Aceste contracţii apar în mod obişnuit în serie, numărul lor dintr-o perioadă variind între 20 şi 70. Seria începe cu contracţii comparativ slabe, cu pauze lungi. În cele din urmă, pauzele dispar şi contracţiile devin mai pronunţate. În unele cazuri, mai adesea la indivizii tineri, ele pot deveni la urmă aşa de pronunţate încît au ca rezultat o contracţie continuă ce durează cîteva minute. Durata întregii perioade de foame poate varia de la aproximativ ½ oră pînă la 1½ ore; media este de la 30 la 45 sau la 50 de minute. Contracţiile de foame şi corelaţia lor cu senzaţia de foame şi cu aportul de alimente sînt discutate în capitolul al 16-lea.

Vărsăturile. Actul vărsăturii produce o evacuare a conţinutului gastric prin esofag şi prin gură. Materialul care este deplasat din tractul alimentar prin acest proces poate consta numai din conţinutul gastric, dar în vărsăturile grave şi prelungite, acest material poate să cuprindă cantităţi apreciabile din conţinutul intestinal. Vărsătura este în mod obişnuit un act reflex, stimulii săi pot lua naştere în multe regiuni ale corpului. Cel mai frecvent, vărsătura este declanşată prin iritarea faringelui bucal sau a mucoasei gastrointestinale. Alte locuri sînt canalele semicirculare (tulburări de echilibru) şi tractul genitourinar. La unii indivizi, emoţiile neplăcute sau impulsurile nocive pot pune în acţiune întregul proces. După cum am descris în capitolul al 16-lea, agenţii emetici centrali nu acţionează asupra centrului vomei, ci asupra unei zone de declanşare chemoreceptoare din apropiere, în planşeul ventriculului al IV-lea.

Indiferent de cauză, aspectul obişnuit al fenomenelor care se desfăşoară este acelaşi. Greaţa şi o salivaţie excesivă preced inspiraţiile profunde, care reprezintă o parte a mişcărilor de vomă. În mod obişnuit, glota este închisă şi căile nazale sînt protejate împotriva afluxului de vărsătură. Fundul stomacului, cardia şi esofagul sînt relaxate, în timp ce pilorul şi regiunea pilorică a stomacului se contractă. Coborîrea puternică a diafragmei şi contracţia muşchilor abdominali exercită o presiune suficientă asupra conţinutului stomacului pentru a sili un astfel de material să treacă prin cardia relaxată şi esofag. Este problematic dacă musculatura stomacului contribuie în oarecare măsură la propulsie în actul vărsăturii. Dacă stomacul este deplasat, administrarea unui emetic adecvat va declanşa mişcările tipice de vărsătură. Invers, paralizia musculaturii abdominale împiedică vărsătura. În afară de greaţă şi salivaţie, vărsătura este însoţită de slăbiciune, transpiraţie, paloare, lacrimaţie şi, adesea, de o prăbuşire a tensiunii arteriale.

Evacuarea gastrică. Prezenţa unui sfincter piloric uşor de identificat între stomac şi duoden a dus la dezvoltarea unui mare număr de teorii potrivit cărora pilorul este considerat ca o poartă, care opreşte ieşirea alimentelor din stomac pînă cînd chimul nu a ajuns într-un stadiu considerat ca optim. De exemplu, aşa numita teorie a controlului aciditătii a fost într-un timp foarte răspîndită. S-a presupus că aciditatea crescîndă a conţinutului gastric în timpul digestiei determină relaxarea sfincterului şi permite trecerea chimului din stomac în duoden. Creşterea progresivă a aciditătii din porţiunea superioară a duodenului ar produce apoi închiderea pilorului pentru a permite neutralizarea conţinutului duodenal acid.

Utilizînd numeroase baloane pentru a înregistra propagarea tonusului şi a undelor peristaltice, Thomas şi colab. [42] au demonstrat că pilorul

funcţionează întocmai ca şi antrul piloric şi bulbul duodenal. În locul baloanelor voluminoase, Quigley şi colab. [1, 35–38, 46] au utilizat traductori electronici de presiune pentru a indica modificările presiunii gastrointestinale. Tubul care merge de la lumen la traductor are un diametru de 3 mm la vîrf şi de 0,75 mm în rest. Acest dispozitiv produce un minim de iritaţie şi este cu mult mai sensibil decît metodele mai vechi. Experienţa arată că pilorul are un efect redus sau chiar nul asupra evacuării gastrice. Forţa motrice a procesului de golire a fost considerată ca fiind diferenţa de presiune între antrul piloric şi bulbul duodenal, presiunea fiind rezultatul unui tonus crescut cu peristaltism suprapus. În plus s-a demonstrat într-un mod foarte convingător că, dacă pilorul este menţinut deschis, viteza de golire a stomacului nu este afectată în nici un fel [3]. S-a arătat de asemenea că excizia chirurgicală a pilorului nu influenţează viteza cu care substanţele specifice părăsesc stomacul.

Din lucrarea lui Thomas şi din lucrarea lui Quigley şi a colaboratorilor lor s-a dezvoltat o sinteză progresivă a ideilor care, într-o formă simplificată, poate fi enunţată în modul următor: 1) pilorul este completat din punct de vedere anatomic şi fiziologic cu formaţiile lui învecinate, antrul piloric şi bulbul duodenal. Modificările de tonus implică toate trei formaţiile într-un mod similar, atît din punct de vedere calitativ, cît şi cantitativ. Cele trei părţi răspund similar la trecerea undei peristaltice; adică contracţia antrală este urmată de contracţiile pilorului şi bulbului duodenal. Din cauză că pilorul rămîne contractat ceva mai mult timp decît antrul şi bulbul, regurgitaţia excesivă a conţinutului duodenal este astfel împiedicată, deoarece pilorul în mod obişnuit este încă contractat cînd bulbul duodenal se contractă la rîndul său. Vagotomia bilaterală nu are nici un efect asupra acestei secvenţe de fenomene, deşi ea reduce amplitudinea contracţiilor peristaltice, reducînd astfel viteza de golire a stomacului.

2) Forţa motrice a procesului de evacuare este diferenţa de presiune dintre partea gastrică şi partea duodenală a pilorului. Presiunea este produsă de contracţiile tonice şi de undele peristaltice. Acestea, la rîndul lor, sînt determinate probabil ca răspuns la distensia straturilor musculare netede ale peretelui gastric, prin prezenţa alimentelor în stomac. Viteza de golire este o funcţie liniară a volumului gastric pînă cînd stomacul este aproape gol.

3) Tonusul şi peristaltismul stomacului — forţa motrice a procesului de golire — sînt foarte mult influenţate de starea duodenului. Distensia duodenului, iritaţia mecanică şi prezenţa soluţiilor hipertonice sau hipotonice, precum şi substanţele alimentare sau produsele lor de descompunere reduc motilitatea musculaturii gastrice. Thomas [43] menţionează pe acestea din urmă în ordinea potenţei lor cînd se găsesc în concentraţiile întîlnite în mod obişnuit: grăsimi, acizi graşi, proteaze, peptone, aminoacizi, zaharuri şi alte produse de digestie ale amidonului, şi ionii de hidrogen (pH 3,5–6,0).

4) Mecanismul prin care duodenul controlează tonusul gastric şi peristaltismul, şi prin aceasta evacuarea gastrică, este dublu: a) un reflex enterogastric deservit de nervul vag; b) un mecanism umoral — enterogastrona. Produşii digestiei proteice, iritanţii nespecifici şi iritanţii acizi acţionează prin mecanismul reflex. Grăsimile şi glucidele acţionează mai

ales prin mecanismul umoral, deşi a fost clar demonstrată o componentă reflexă [38].

5) Au fost descrise influenţele reflexe reciproce ale stomacului şi ileonului. Puţin timp după ce alimentele intră în stomac, motilitatea ileonului este crescută. Invers, dacă ileonul este plin, evacuarea chimului din stomac este amînată. Se ştie că destinderea colonului inhibează motilitatea gastrică. Este probabil că nervii splanhnici intervin prin fibrele eferente.

6) Sistemul vag-insulină are un rol în reglarea evacuării gastrice. Administrarea de insulină măreşte motilitatea gastrică, dacă fibrele vagale aferente acestui organ sînt intacte. Vagotomia, pe de altă parte, măreşte timpul necesar stomacului pentru a se goli.

Numeroase observaţii interesante asupra motilităţii şi secreţiei sistemului digestiv au fost făcute de Abbott, Karr şi Miller cu colaboratorii lor şi de Shay şi colab. [12, 31, 41]. Ambele grupe au lucrat pe scară întinsă cu subiecţi umani utilizînd tubul cu lumen multiplu care permite izolarea segmentelor tractului digestiv şi înlesneşte introducerea în, şi deplasarea din astfel de segmente a unor soluţii specifice. Această lucrare a evidenţiat faptul important că duodenul are o capacitate cu mult mai mare de a dilua soluţiile hipertonice decît stomacul (deşi acesta din urmă poate efectua reduceri considerabile de concentraţii). Această lucrare a clarificat de asemenea că stomacul şi duodenul lucrînd ca un întreg, pot să aducă în apropierea izotonicităţii chiar şi soluţii de glucoză concentrate, într-un timp relativ scurt.

În consecinţă, este evident că tractul digestiv posedă un complex organizat de mecanisme care acţionează pentru a proteja mucoasa duodenală delicată împotriva influenţelor defavorabile ale substanţelor conţinute în stomac. Acesta din urmă, la rîndul lui, este capabil să reducă aceste materiale (prin digestie sau diluţie) într-o formă mai uşor acceptabilă pentru duoden.

Absorbţia gastrică [28]

S-a spus despre numeroase substanţe că sînt absorbite din stomac. Printre acestea sînt zaharurile, proteinele sau produsele lor de digestie, alcoolul, bioxidul de carbon şi altele. Deoarece nu a fost găsită niciodată o metodă cu adevărat satisfăcătoare pentru studiul absorbţiei gastrice, este greu să evaluăm meritele diferitelor opinii. În cazul glucozei, există o situaţie interesantă. S-a vorbit în numeroase rînduri despre absorbţia acestui compus din stomacul uman, dar absorbţia ei din stomacul de şobolan nu a fost observată în mod obişnuit. În cazul cîinelui, părerile sînt împărţite. Studiile în această problemă necesită introducerea soluţiilor de glucoză în stomacul izolat de intestinul subţire prin metode potrivite. La sfîrşitul unei perioade de timp determinate, glucoza rămasă este scoasă din stomac prin spălare şi determinată cantitativ. Este desigur greu să asigurăm izolarea completă a stomacului uman de duoden. Acest lucru a fost încercat prin plasarea unui balon la nivelul pilorului sau prin instilarea de ulei în duoden, în nădejdea că, prin această măsură, evacuarea gastrică poate fi inhibată. Este însă problematic, dacă vreuna din aceste metode poate împiedica în întregime trecerea unei soluţii de

glucoză din stomac în intestin. De altfel este greu de spălat din stomac toată cantitatea de glucoză rămasă. Glucoza care aderă la pliurile mucoasei va fi calculată ca fiind absorbită. La şobolani este un procedeu simplu de a pune o ligatură la pilor, împiedicînd astfel ieşirea glucozei în decursul experienţei. Trebuie să luăm de asemenea măsuri riguroase pentru a asigura spălarea completă a glucozei care a rămas în stomac. Desigur că, pentru explicaţia finală a problemei absorbţiei gastrice, trebuie să aşteptăm dezvoltarea unor tehnici adecvate de cercetare. Totuşi putem spune că dovezile disponibile susţin punctul de vedere că absorbţia hranei nu este funcţia primară a stomacului.

BIBLIOGRAFIE

1. BRODY D. A. şi QUIGLEY J. P. — *Gastroenterology*, 1947, *9* : 570.
2. CARLSON A. J. — *The control of hunger in health and disease*, Chicago, University of Chicago Press, 1916, VII, 319 p.
3. CRIDER J. O. şi THOMAS J. E. — *Amer. J. dig. Dis.*, 1937, *4* : 295.
4. DAVENPORT H. W. — *Fed. Proc.*, 1952, *11* : 715.
5. DAVENPORT H. W. şi FISHER R. B. — *Amer. J. Physiol.*, 1940, *131* : 165.
6. DAVIES R. E. — *Biol. Rev.*, 1951, *26* : 87.
7. DOIG R. K., WOLF S. şi WOLFF H. G. — *Gastroenterology*, 1953, *23* : 40.
8. DRAGSTEDT L. R., OBERHELMAN H. A. Jr., WOODWARD E. R. şi SMITH C. A. — *Amer. J. Physiol.*, 1952, *171* : 7.
9. DRAGSTEDT L. R., WOODWARD E. R., OBERHELMAN H. A. Jr., STORER E. H. şi SMITH C. A. — *Amer. J. Physiol.*, 1951, *165* : 386.
10. EDKINS J. S. — *J. Physiol.*, 1906, *34* : 133.
11. EMMELIN N. şi KAHLSON G. S. — *Acta physiol. scand.*, 1944, *8* : 289.
12. GERSHON-COHEN J. şi SHAY H. — *Amer. J. dig. Dis.*, 1937, *4* : 637.
13. GILMAN A. şi COWGILL G. R. — *Amer. J. Physiol.*, 1931, *97* : 124.
14. GILMAN A. şi COWGILL G. R. — *Amer. J. Physiol.*, 1931, *99* : 172.
15. GLASS G. B. J., BOYD L. J., RUBINSTEIN M. A. şi SVIGALS C. S. — *Science*, 1952, *115* : 101.
16. GRAY J. S. şi BUCHER G. R. — *Amer. J. Physiol.*, 1941, *133* : 542.
17. GROSSMAN M. I. — *Physiol. Rev.*, 1950, *30* : 33.
18. GROSSMAN M. I. şi ROBERTSON C. R. — *Amer. J. Physiol.*, 1948, *153* : 447.
19. GROSSMAN M. I., ROBERTSON C. R. şi IVY A. C. — *Amer. J. Physiol.*, 1948, *153* : 1.
20. GRÜTZNER P. — *Pflüg. Arch. ges. Physiol.*, 1905, *106* : 463.
21. HEINZ E. şi OBRINK K. J. — *Physiol. Rev.*, 1954, *34* : 643.
22. HEINZ E., OBRINK K. J. şi ULFENDAHL H. — *Gastroenterology*, 1954, *27* : 98.
23. HIRSCHOWITZ B. I. — *Physiol. Rev.*, 1957, *37* : 475.
24. HOLLANDER F. — *Gastroenterology*, 1944, *3* : 403.
25. HOLLANDER F. — *Science*, 1949, *110* : 57.
26. HOLLANDER F. şi JEMERIN E. E. — *Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.)*, 1938, *39* : 87.
27. JANOWITZ H. D. şi HOLLANDER F. — *Gastroenterology*, 1956, *30* : 536.
28. KAREL L. — *Physiol. Rev.*, 1948, *28* : 433.
29. KOMAROV S. A. — *Rev. canad. Biol.*, 1942, *1* : 191.
30. KOMAROV S. A. — *Rev. canad. Biol.*, 1942, *1* : 377.
31. MILLER T. G. — *Gastroenterology*, 1944, *3* : 141.
32. NASSET E. S. — *J. Mammal.*, 1953, *34* : 204.
33. OBERHELMAN H. A., RIGLER S. P. şi DRAGSTEDT L. R. — *Amer. J. Physiol.*, 1957, *190* : 391.
34. PAVLOV I. P. — *The work of the digestive glands*, ed. a 2-a engleză, Trans. by W. H. Thompson, London, C. Griffin & Co., 1910, XIV, 266 p.

35. QUIGLEY J. P. şi BRODY D. A. — *Amer. J. Med.*, 1952, *13* : 73.
36. QUIGLEY J. P., WERLE J. M. şi BRODY D. — *Amer. J. dig. Dis.*, 1940, *7* : 434.
37. QUIGLEY J. P., WERLE J., LIGON E. W. Jr., READ M. R., RADZOW K. H. şi MESCHAN I. — *Amer. J. Physiol.*, 1941, *134* : 132.
38. QUIGLEY J. P., ZETTELMAN H. J. şi IVY A. C. — *Amer. J. Physiol.*, 1934, *108* : 643.
39. REHM W. S. — *Gastroenterology*, 1950, *14* : 401.
40. REHM W. S., DENNIS W. H. şi BRODSKY W. A. — *Amer. J. Physiol.*, 1958, *192* : 14.
41. SHAY H., GERSHON-COHEN J. şi FELS S. S. — *Amer. J. dig. Dis.*, 1942, *9* : 124.
42. THOMAS J. E. — *Rev. Gastroent.*, 1935, *2* : 32.
43. THOMAS J. E. — *Physiol. Rev.*, 1957, *37* : 453.
44. TEORELL T. — *J. Physiol.*, 1940, *97* : 308.
45. UVNÄS B. — *Acta physiol. scand.*, 1942, *4 (Suppl. 13)*.
46. WERLE J. M., BRODY D. A., LIGON E. W. Jr., READ M. R. şi QUIGLEY J. P. — *Amer. J. Physiol.*, 1941, *131* : 606.
47. WILHELMJ C. M., FINNEGAN R. W. şi HILL F. C. — *Amer. J. dig. Dis.*, 1937, *4* : 547.
48. WOLF S. şi WOLFF H. G. — *Human gastric function*, New York, Oxford University Press, 1943, XVI, 262 p.
49. WOODWARD E. R. şi SHAPIRO H. — *Amer. J. Physiol.*, 1958, *192* : 479.

Capitolul al 45-lea

Intestinul subţire

Paul F. Fenton

Secreţia externă a pancreasului

Reglarea nervoasă a secreţiei pancreatice
Reglarea umorală a secreţiei pancreatice
Funcţiile sucului pancreatic

Secreţiile intestinului subţire

Reglarea nervoasă a secreţiei intestinale
Reglarea umorală a secreţiei intestinale

Bila

Evacuarea veziculei biliare

Absorbţia în intestinul subţire

Absorbţia glucidelor
Absorbţia lipidelor
Absorbţia proteinelor şi aminoacizilor
Absorbţia apei şi electroliţilor

Intestinul subţire efectuează o serie de procese digestive catalizate de enzimele din secreţia pancreatică şi din cea intestinală. El poate de asemenea emulsiona substanţele lipoide ingerate, făcîndu-le mai sensibile la lipoliză şi absorbţie. Soluţiile hipertonice sînt diluate rapid, iar cele hipotonice sînt concentrate. În sfîrşit, această porţiune a tractului digestiv efectuează absorbţia a numeroase substanţe cu un grad remarcabil de selectivitate. Digestia iniţiată în cavitatea bucală şi stomac se desfăşoară în continuare atît de eficient, încît numai cantităţi mici de alimente nemodificate pătrund în intestinul gros. Procesul de absorbţie este în majoritatea cazurilor atît de rapid, încît numai urme ale produselor de digestie rămîn în intestin. Acest capitol se ocupă de mecanismele de reglare a secreţiei pancreatice şi a celei intestinale, de formarea şi expulsia bilei şi de procesul de absorbţie. Motilitatea intestinului subţire a mai fost discutată în capitolul al 42-lea.

Secreţia externă a pancreasului

Compoziţia sucului pancreatic este în funcţie de natura stimulului aplicat celulelor secretorii, excitantul imediat fiind nervos sau umoral. Faptele sugerează existenţa unor mecanisme care permit formarea unui suc pancreatic cu o compoziţie adecvată scopului care-i revine.

Reglarea nervoasă a secreţiei pancreatice. Celulele acinoase din pancreas primesc fibre de la vag. Mulţi cercetători au arătat că stimularea vagului are ca urmare o secreţie care poate să nu fie mai abundentă decît secreţia de repaus şi care nu diferă din punctul de vedere al pH-ului, dar al cărei conţinut în enzime este enorm de mult crescut.

Rolul nervilor splanhnici în reglarea secreţiei pancreatice nu a fost încă dovedit. Babkin şi colab. [2] au observat că stimularea nervilor splanhnici dă naştere unui tip de secreţie identic cu acela declanşat prin stimularea vagilor. Deoarece atropina aboleşte răspunsul la stimularea splanhnică se poate trage concluzia că impulsurile sînt transmise de fibrele colinergice. Stimularea splanhnică are ca urmare o pierdere a granulelor de zimogen. Mai recent însă, Richins [40] a cercetat amănunţit inervaţia pancreatică. El a tras concluzia că fibrele simpatice se termină în vasele sanguine pancreatice. Ca urmare se pune problema dacă secreţia unor cantităţi mici de suc pancreatic după stimularea nervilor splanhnici nu ar fi produsă primar de modificări vasomotorii. Un argument puternic împotriva unei astfel de concepţii pare să-l constituie efectul stimulării splanhnice asupra granulelor de zimogen din celulele acinoase.

Reglarea umorală a secreţiei pancreatice. Deşi reglarea nervoasă a pancreasului a fost stabilită de Pavlov, s-au acumulat ulterior dovezi care arată că intervin şi alte mecanisme. S-a arătat că introducerea de acid clorhidric în duoden provoacă secretarea de suc pancreatic. S-a observat de asemenea, cu o oarecare surprindere, că pancreasul este capabil să răspundă la prezenţa acidului în duoden. Baylis şi Starling [4] au fost aceia care au demonstrat că efectul acidului clorhidric este mediat de un agent chimic care se găseşte în sînge. Injectarea intravenoasă de extracte acide de mucoasă duodenală a provocat o activitate secretorie intensă a pancreasului. Agentul activ, căruia i s-a dat denumirea de *secretină*, a fost primul hormon bine definit. Foarte utilă pentru verificarea existenţei şi mecanismului secretinei este operaţia de autotransplantare efectuată de Ivy şi Farrell [28]. Ca şi în cazul transplantării de funduri de sac gastric mici, este posibil să excludem aproape complet intervenţia factorilor nervoşi în studiul secreţiei pancreatice.

Sucul pancreatic secretat ca răspuns la secretină are o densitate mică, un conţinut enzimatic şi un pH mai mare decît secreţia pe nemîncate sau secreţia de suc obţinută ca răspuns la stimulul nervos. Granulele de zimogen sînt uşor modificate. Thomas şi Crider [46] au efectuat un studiu semicantitativ al pragului pH-ului în mecanismul secretinei. Administrarea intraduodenală a unei soluţii acide cu un pH sub 5 a avut ca rezultat o stimulare a fluxului de suc pancreatic. Semnificaţia acestei observaţii va fi discutată ulterior, în lumina faptului că pH-ul din duoden este rareori sub 5.

Deşi majoritatea preparatelor de secretină nu declanşează decît o secreţie redusă de suc pancreatic, unele produc o cantitate considerabilă de enzime. Un al doilea hormon din mucoasa intestinală, pancreozimina, acţionează de asemenea asupra pancreasului. Această substanţă, identi-

ficată de Harper şi Raper [23], măreşte debitul enzimatic al pancreasului (fig. 535) şi este activă chiar şi după ce secretina a declanşat un flux de suc pancreatic cu un conţinut redus de enzime.

Wang şi Grossman [51] au verificat o varietate de substanţe în privinţa capacităţii lor de a provoca liberarea de secretină sau pancreozimină. Criteriile utilizate au fost răspunsul din punct de vedere al volumului (mecanismul secretinei) sau al debitului enzimatic (mecanismul pancreoziminei) al ţesutului pancreatic transplantat denervat. Introducerea de acid clorhidric în intestinul subţire a provocat mai întîi liberarea de

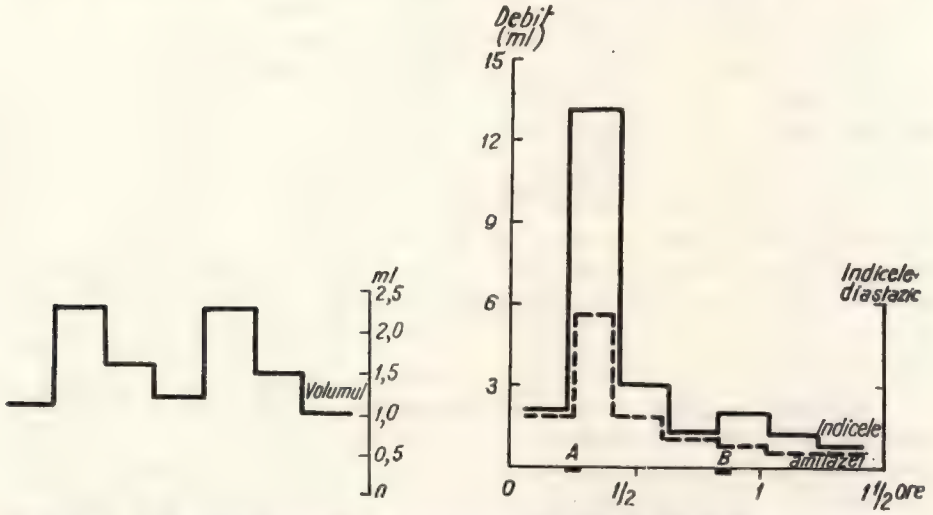


Fig. 535. — Volumul (stînga) şi conţinutul în amilază al sucului pancreatic (dreapta) secretat ca răspuns la pancreozimina care conţine secretină — în A — şi la secretina singură — în B. (Din Harper şi Raper, *J. Physiol.*, 1943, *102*: 122).

secretină, deşi a fost produsă şi o cantitate oarecare de pancreozimină. Peptonele, aminoacizii, grăsimile şi săpunurile au stimulat secreţia ambilor hormoni. Glucidele au fost ineficiente.

Funcţiile sucului pancreatic. Ca şi secreţia gastrică, secreţia de suc pancreatic este reglată de mecanisme nervoase şi umorale, astfel încît este specific adaptată rolului care-i revine. În mod obişnuit, acest rol constă în digestia alimentelor care pătrund din stomac în intestinul subţire. În acest scop ar fi adecvate mecanismele umorale singure, deoarece pancreozimina provoacă secretarea unor cantităţi considerabile de enzime. Tot astfel ar fi adecvat şi mecanismul nervos, deoarece stimularea vagală are ca rezultat un flux de secreţie bogat în enzime. Scopul mecanismului secretinei pare să fie acela de a uşura neutralizarea chimului acid în duoden. Dacă se poate considera că pragul pH pentru producerea de secretină se află într-adevăr între 4 şi 5, se pune întrebarea dacă acest hormon intră frecvent în acţiune. S-ar putea ca numai concentraţiile anormal de mari de acid să declanşeze un flux de secreţie pancreatică cu un conţinut mai mare de bicarbonat decît cel declanşat de pancreozimină sau prin stimularea vagală.

Mulţi cercetători au arătat că principalele enzime din sucul pancreatic sînt secretate în concentraţii paralele, indiferent de stimulul aplicat (fig. 536). Există însă dovezi că regimul alimentar prealabil poate influenţa în oarecare măsură producerea unor anumite enzime. Un regim alimentar bogat în glucide, administrat un timp oarecare, a avut ca urmare formarea unui suc pancreatic cu conţinut mare de amilază, dar cu un conţinut redus de tripsină. Un regim alimentar bogat în proteine a mărit conţinutul în tripsină al secreţiei pancreatice, în timp ce un regim bogat în grăsimi a avut un efect redus asupra oricăreia din enzimele importante.

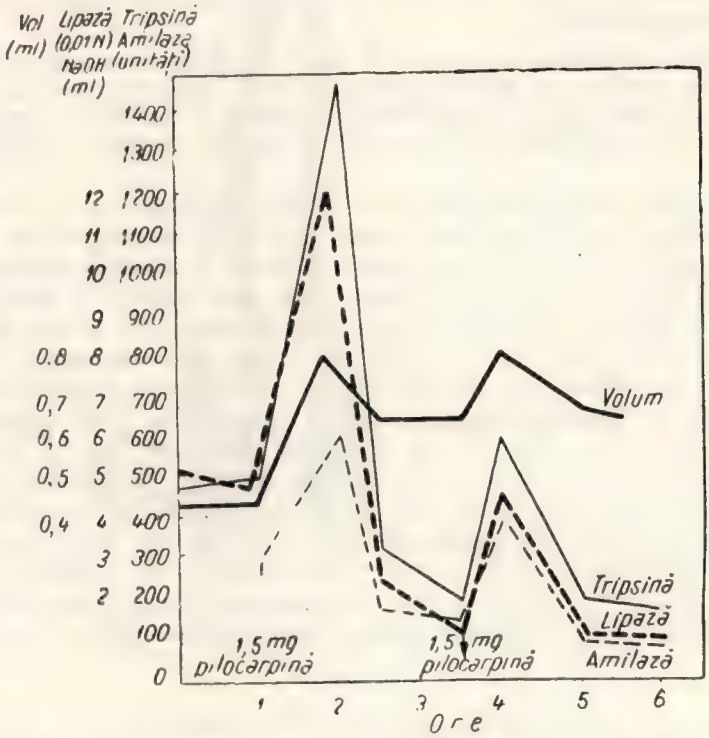


Fig. 536. — Concentraţii paralele ale enzimelor pancreatice. (Din Baxter, *Amer. J. Dig. Dis.*, 1935—36, 2 : 109).

Diversele enzime proteolitice, lipolitice şi amilolitice din sucul pancreatic sînt capabile să digere ele însele toate alimentele ingerate. Tripsina este secretată de celule acinoase, ca şi precursorul său inactiv sau zimogenul numit tripsinogen. La pătrunderea sa în tractul digestiv prin canalul pancreatic, zimogenul este supus acţiunii enterokinazei, prezentă în sucul intestinal, şi este transformat într-o enzimă activă. Însăşi tripsina poate transforma tripsinogenul în tripsină. Această enzimă exercită o acţiune digestivă foarte redusă asupra proteinelor native, dar acţionează rapid asupra proteinelor denaturate. De aceea este semnificativ faptul că activitatea şi căldura din stomac oferă condiţii adecvate pentru denaturarea unui număr mare de proteine native ingerate. Tripsina poate acţiona de asemenea asupra proteinelor digerate parţial, cum sînt cele care se formează

în urma unei acțiuni de scurtă durată a pepsinei asupra proteinelor din alimente. pH optim pentru activitatea tripsinei este 7,8. După unii autori, reacția intestinului subțire nu devine de obicei atît de alcalină astfel încît tripsina poate acționa cu o eficiență întrucîtva mai redusă decît cea maximală. Chimotripsinogenul, un alt zimogen proteolitic, este activat de tripsină. El are un mecanism de acțiune similar cu al tripsinei, dar posedă o capacitate ritmică întrucîtva mai mare, în timp ce acțiunea sa proteolitică este mai slabă. Pepsina, tripsina și chimotripsina împreună pot reduce de obicei aproape toate proteinele ingerate, pînă la stadiul de polipeptide. Sucul pancreatic conține de asemenea o carboxipolipeptidază, capabilă să digere anumite peptide.

Amilaza pancreatică, o enzimă care acționează asupra amidonului într-un mod similar cu amilaza salivară, este întrucîtva mai activă decît aceasta din urmă. Amilaza pancreatică prezintă o activitate maximă la un pH de 7,0. Ea descompune amidonul în diferite dextrine și eventual în maltoză.

Lipaza din sucul pancreatic are un pH optim de 8,0, din nou o valoare considerabil mai mare decît aceea care ar fi de așteptat în intestinul subțire. Există numeroase comunicări în sensul că sărurile biliare exercită un efect specific de activare a lipazei. Pare însă posibil ca acest efect să fie în mare măsură datorit emulsionării grăsimilor din hrană și ușurării acțiunii digestive prin existența unui substrat cu o suprafață mai mare. Capacitatea de digerare a grăsimilor pare să fie în funcție în special de punctele lor de topire, grăsimile animale și vegetale fiind digerate cu o ușurință egală dacă punctele lor de topire sînt sub 46°C [12]. Grăsimi cu punctele de topire mai înalte nu sînt bine digerate, se pare din cauză că emulsionarea lor este dificilă sau chiar imposibilă. Este interesant de notat că pancreasul este poate unicul organ digestiv care poate forma o enzimă lipolitică capabilă de activitate digestivă în condițiile existente în tractul gastrointestinal la adulți. Aceasta este în net contrast cu multitudinea enzimelor care există pentru digestia glucidelor și proteinelor.

Secrețiile intestinului subțire

Secrețiile glandelor din peretele intestinului subțire nu sînt atît de clar identificate ca cele ale glandelor salivare, stomacului și pancreasului. Diferiți cercetători au recunoscut prezența amilazei, lipazei, aminopeptidazei, enterokinazei, maltazei, invertinei, lactazei și a unei varietăți de alte enzime în secreția intestinală. Regiunea duodenală, care conține glandele Brunner, produce o secreție extrem de vîscoasă, care nu conține probabil nici o enzimă. La iepuri, pH-ul acestei secreții poate atinge 8,0—8,2, dar la om secreția este aproape neutră sau chiar acidă [33, 41]. La majoritatea speciilor studiate, glandele Brunner secretă continuu, activitatea lor intensificîndu-se la un contact direct cu o serie de alimente. Principala funcțiune a secreției glandei Brunner nu mai poate fi considerată ca fiind neutralizarea chimului acid. Natura mucoidă a secreției protejează probabil mucoasa împotriva enzimelor proteolitice.

Glandele Lieberkühn produc o secreţie abundentă, mai puţin vîscoasă decît aceea produsă de glandele Brunner. Ea conţine cantităţi dozabile din enzimele enumerate mai sus (fig. 537).

Reglarea nervoasă a secreţiei intestinale. Stimularea vagului sau substanţele parasimpaticomimetice declanşează o secreţie de lichid mucoid în regiunea glandelor Brunner. Administrarea de ezerină sau secţionarea ner-

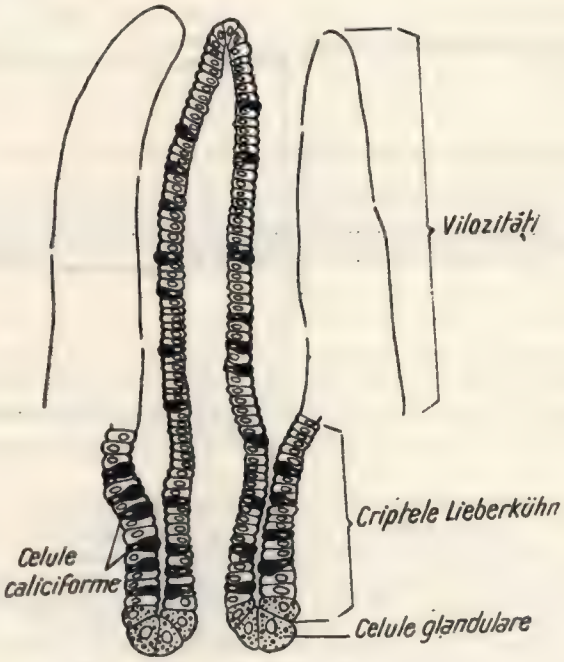


Fig. 537. — Schema vilozităţilor şi structurilor secretorii asociate. (Din Montagna, *Comparative anatomy*, New York, John Wiley & Sons, 1959).

vului simpatic provoacă o secreţie similară [54]. Efectul stimulării vagului asupra zonei intestinale care nu conţine glandele Brunner este oarecum nelămurit.

Reglarea umorală a secreţiei intestinale. Existenţa unei substanţe umorale care reglează formarea de suc intestinal a fost pusă în evidenţă în 1935 de Nasset şi colab. [35] S-a constatat de către Nasset [34] că această substanţă, care a fost numită *enterocrinină*, poate fi extrasă atît din intestinul subţire, cît şi din intestinul gros. A fost preparat un produs cristalin foarte activ, care declanşează o secreţie de suc intestinal din ansele intestinale denervate, transplantate, dar care nu are nici un efect asupra secreţiei pancreatice şi nu conţine vasodilatine. Astfel de constatări stabilesc în mod cert existenţa unei substanţe umoral distincte [24] (fig. 538).

Activitatea enterocrininei este accentuată prin ingerarea de alimente şi prin întreruperea inervaţiei. [41] Administrat subcutanat sau intravenos, acest

hormon nu are efect asupra motilității intestinale; de aceea secreția crescută nu constituie un răspuns secundar la activitatea motorie intensificată. Faptul că enterocrinina mărește nu numai volumul secreției, dar și cantitatea de enzime produse, o diferențiază de asemenea de gastrină și secretină, care influențează numai volumul secreției, și de pancreozimină, care influențează numai producerea de enzime. Rămîne, desigur, posibili-

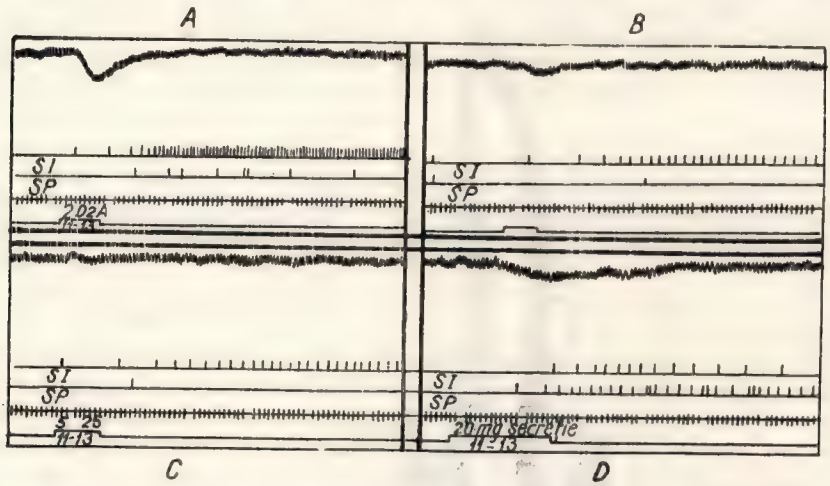


Fig. 538. — Rezultatele injectării unor cantități apreciabile de enterocrinină. S.I. — suc intestinal; *S.P.* — suc pancreatic; *A* — secreția intestinală crescută cu 19 picături/min. de o doză de 70 γ/kg. *B* — 1/5 din răspunsul din intestin provocat de 1/4 peste doză; nici o secreție pancreatică. *C* — efectul a 0,17 mg/kg de precipitat de acid picric din extract de intestin de porc, liber de secretină și vasodilatină. *D* — injecție de reglare a secretinei. Traseul superior din fiecare înregistrare reprezintă presiunea sanguină. (Din Nasset, *Amer. J. Physiol.*, 1938, *121*: 485. După Babkin, *Secretory mechanisms of the digestive glands*, Paul B. Hoeber, Inc., 1944).

tatea ca enterocrinina să reprezinte un amestec de doi hormoni, dintre care unul să influențeze volumul secreției, iar celălalt să mărească debitul enzimatic. Hormonul este probabil o proteină sau un derivat proteic [18, 19].

Bila

Bila, o secreție a ficatului, este un lichid mucos, de culoare verde-gălbuie, de obicei cu o reacție slab alcalină. Constituienții principali sînt sărurile biliare, pigmenții biliari, colesterolul, lecitina, lipidele și diferite săruri anorganice. Cu excepția sărurilor biliare, constituienții bilei sînt produși de excreție, care nu au o funcție importantă în tractul digestiv. Sărurile biliare au însă un rol important în digestia și absorbția grăsimilor și substanțelor similare.

Densitatea bilei hepatice este de obicei de aproximativ 1,01; bila din veziculă este mai concentrată. Vezicula biliară recuperează pentru organism apa și electroliții puternici excretați prin bilă de ficat. Îndepărtarea

apei este atît de intensă încît în veziculă bila hepatică conținînd 2,5% substanțe solide își mărește concentrația în substanțe solide pînă la 15% sau mai mult. În condiții normale, se ajunge la o concentrație de 6—10 ori mai mare. Materialul destinat pentru a pătrunde în intestin este o soluție concentrată de pigmenți biliari (un produs de excreție) și săruri biliare (un adjuvant digestiv).

Cînd vezicula biliară se contractă, conținutul său se varsă în duoden. Pigmenții biliari rămîn în intestin, de unde apoi sînt excretați, conferind fecalelor colorația lor caracteristică. Sărurile biliare, după ce ajută la emulsionarea lipidelor, sînt absorbite în porțiunea intestinală inferioară și se întorc, prin sistemul portal, la ficat. Această circulație așa-numită enterohepatică este foarte eficientă; numai 10—15% din sărurile biliare secretate se pierd din corp și trebuie înlocuite prin sinteza diferiților precursori steroizi. Primirea sărurilor biliare din circulația portală constituie excitantul cel mai important pentru *colereză*, adică pentru mărirea debitului de bilă de către ficat. Un alt factor coleretic este hormonul norsecretină, un hormon specific prezent în preparatele de secretină ca un contaminant. Proteinele (carne, ficat) din tractul digestiv stimulează fluxul de bilă hepatică într-o măsură mai mare decît uleiul de măsline. Glucidele au un efect redus, deși administrarea *per os* sau intravenoasă de glucoză 50% tinde să inhibeze fluxul de bilă, dacă acesta din urmă este continuu drenat afară din intestin. Hrănirea cu bilă integrală mărește volumul fluxului de bilă hepatică, crescînd conținutul bilei în colesterol, săruri biliare și pigmenți biliari [42, 43]. Cînd se administrează numai săruri biliare, crește fluxul tuturor constituienților biliari, cu excepția pigmenților.

Circulația normală a sărurilor biliare între ficat și intestin poate fi considerată ca desfășurîndu-se după cum urmează: în timpul postului aproape toate sărurile biliare pot fi găsite în bila din vezicul. La pătrunderea chimului în duoden, vezicula se contractă și evacuează o mare parte din conținutul său în intestin. În acest interval de timp, vezicula se umple cu o bilă foarte diluată, care devine concentrată prin reabsorbția de apă. Pe măsură ce sărurile biliare sînt absorbite de intestin, acțiunea lor coleretică mărește producția de bilă și cei doi factori — producția crescută de bilă hepatică și reabsorbția de apă în vezicul — se asociază pentru a produce din nou o soluție concentrată de săruri și pigmenți biliari în vezicul. În intervalul dintre prînzuri, bila depozitată în vezicul devine și mai concentrată, datorită absorbției de apă.

Evacuarea veziculei biliare. Pătrunderea bilei în intestin poate fi realizată prin contracția stratului muscular al veziculei sau prin relaxarea sfincterului Oddi. Deși aceste două mecanisme acționează probabil de multe ori sinergic, fiecare din ele este singur capabil să permită eliminarea de bilă. Substanțele care promovează golirea veziculei prin unul din aceste două mecanisme sînt denumite *colecistagoge* (sau colagoge), iar cele care stimulează în mod specific contracția veziculei biliare, sînt denumite *colecistokinetice* [27]. Vezicula se contractă cînd proteinele, grăsimile sau acizii grași și acidul clorhidric vin în contact cu mucoasa duodenală. Peptidele sau aminoacizii sînt mai puțin eficienți; glucidele nu au nici un efect.

Deși stimularea vagului produce o contracție a veziculei, aceasta răspunde în mod normal la un prînz cu gălbenuș de ou, chiar după ce ambii vagi au fost secționați [6]. Un mecanism hormonal este suficient pentru eva-

cuarea veziculei. Ivy şi Oldberg [29] au arătat că un extract de duoden injectat intravenos provoacă o contracţie a veziculei biliare. Existenţa acestui hormon, numit *colecistokinină*, a fost verificată prin experienţele cu circulaţie încrucişată şi prin alte metode. Cînd Hong şi colab. [25] au introdus acid clorhidric diluat sau grăsimi în anse izolate ale intestinului subţire, presiunea intraveziculară a crescut. Instilaţiile de procaină în anse au abolit răspunsul la acid, dar presiunea a continuat să crească după ingerarea unui prînz sau după injectarea unui preparat de colecistokinină. Injectarea intravenoasă de clorură de hexametoniu a suprimat creşterea presiunii ca răspuns, atît la un prînz, cît şi la introducerea de acid clorhidric într-o ansă izolată, dar colecistokinina a rămas eficientă. S-a tras concluzia că substanţele care provoacă contracţia veziculei trebuie să acţioneze asupra receptorilor din intestinul subţire şi că aceştia sînt în legătură cu celulele producătoare de colecistokinină prin căi nervoase, care sînt blocate de clorura de hexametoniu.

Pare raţional să presupunem că vezicula biliară s-ar putea goli mai rapid dacă contracţiile sale ar fi însoţite de relaxarea sfincterului Oddi, care poate rezista la o forţă de 300 mm H_2O. Multe substanţe colecistokinetice sînt capabile să producă relaxarea sfincterului Oddi. Sulfatul de magneziu, nitriţii şi un grup de antispastice acţionează aproape exclusiv asupra acestui sfincter. În condiţii normale, bila din veziculă trece prin sfincter în cursul propagării unei unde peristaltice peste duoden. Aceasta nu este însă o condiţie esenţială. Sfincterul are funcţia de a ajuta la reţinerea bilei în veziculă în intervalul dintre mese.

Ivy [26] a tras concluzia că vezicula biliară are următoarele funcţii: 1) depozitarea bilei în intervalul dintre mese; 2) reglarea presiunii în căile biliare, vezicula acţionînd ca o supapă de siguranţă; 3) reabsorbţia unora dintre substanţele excretate de ficat şi 4) adăugarea unei secreţii mucoide la bila hepatică.

Absorbţia în intestinul subţire

Intestinul subţire constituie sediul principal pentru absorbţia produselor de digestie ale glucidelor, lipidelor şi proteinelor. Din punct de vedere anatomic, intestinul subţire este foarte potrivit pentru funcţia de transportare a substanţelor de la lumen în curentul sanguin sau limfatic, datorită vilozităţilor sale, care oferă o suprafaţă de absorbţie incomparabil mai mare decît în orice altă regiune din tractul digestiv. Desăvîrşirea procesului de absorbţie a fost demonstrată pe animale de experienţă şi la bolnavii cu fistule în regiunea inferioară a ileonului. Reziduul colectat din porţiunea terminală a ileonului conţine numai aproximativ 15% din compuşii azotaţi, care derivă în special din celule descuamate, secreţii gastrointestinale şi microorganisme. Glucidele şi lipidele sînt în mod normal aproape complet absorbite. De asemenea sînt absorbite o serie de substanţe care ar fi fost preferabil să rămînă în intestin pentru a fi excretate. Invers, în absenţa bilei, după modificarea mucoasei intestinale printr-o boală sau o tulburare de nutriţie, după tulburarea secreţiei pancreatice, în diaree şi într-o varietate de alte stări patologice, absorbţia diferitelor substanţe nutritive poate fi serios împiedicată.

Absorbţia glucidelor. Prima indicaţie că transportul zaharurilor este activ o găsim în lucrarea lui Cori [11]. El a arătat că diferiţii monozaharizi sînt absorbiţi cu viteze diferite. Dacă viteza de absorbţie a glucozei este în mod arbitrar considerată a fi 100, vitezele relative de absorbţie ale altor zaharuri sînt: pentru galactoză 110; pentru fructoză 43; pentru manoză 19; pentru xiloză 15; pentru arabinoză 9. Aceste valori nu reprezintă vitezele de difuziune care ar fi de aşteptat dacă zaharurile ar trece printr-o membrană inertă. Absorbţia monozaharidelor este în mod obişnuit completă şi de aceea, cel puţin în porţiunea terminală a intestinului, trebuie să se desfăşoare împotriva unui gradient de concentraţie. Bárány şi Sperber [3] au arătat că mişcarea împotriva unui astfel de gradient se produce chiar dacă reabsorbţia de apă este oprită artificial. La şobolani, glucoza este complet absorbită în regiunea medie a intestinului subţire [39].

Viteza de absorbţie după o doză de glucoză scade cu timpul, în ciuda prezenţei în tractul digestiv a unor cantităţi apreciabile de zahăr neabsorbit [8, 17, 39]. Pe măsură ce concentraţia soluţiei administrate creşte, glucidele absorbite pe unitatea de timp cresc [17]. Deşi zahărul este absorbit mai rapid din soluţii concentrate decît din soluţii diluate de volum egal, alimentarea cu cantităţi mari de soluţii diluate poate accelera evacuarea gastrică în măsură suficientă pentru a permite o absorbţie rapidă [5].

Glandele endocrine influenţează absorbţia intestinală. Se pare că viteza de absorbţie este crescută de insulină şi de hormonul tiroidian; hipofizectomia, tiroidectomia şi poate pancreatectomia descresc ritmul de absorbţie. Marrazzi [31] a observat că, la şobolan, viteza de absorbţie a glucidelor a scăzut nu numai prin suprarenalectomie, dar şi printr-o operaţie fictivă, care a lăsat suprarenalele indemne. Şobolanul suprarenalectomizat supus unei terapii cu clorură de sodiu poate absorbi glucidele cu viteză normală.

După cum s-a subliniat în capitolele precedente, mecanismul transportului activ prezintă în realitate un mare interes. Datele mai vechi asupra acumulării fosforului organic în cursul absorbţiei glucidelor au dus la elaborarea ipotezei atrăgătoare că glucidele absorbite activ sînt fosforilate. Această teorie este însă contrazisă de o serie de fapte. Fosforilarea zaharurilor cu ajutorul omogenatelor de mucoasă intestinală nu se produce cu viteze proporţionale cu vitezele de absorbţie constatate la animalul indemn; galactoza, un zahăr care se absoarbe rapid, este fosforilată foarte lent [45]. Deoarece se presupune că fosforilarea se produce la carbonul 1 sau 6, blocarea acestor poziţii ar diminua considerabil viteza de absorbţie. În ansele intestinale izolate însă, 1-dezoxiglucoza şi 6-dezoxiglucoza sînt absorbite cu aceeaşi viteză ca şi glucoza însăşi [13].

Există astăzi dovezi numeroase [1] că glucoza trece prin mucoasa intestinală în esenţă nemodificată şi că această trecere are loc într-o singură direcţie. Absorbţia intestinală şi renală de glucoză par a fi similare în ceea ce priveşte atît specificitatea faţă de glucid, cît şi caracteristicile de inhibiţie.

Absorbţia lipidelor. Fiziologii au făcut încă de mult observaţia surprinzătoare că alimentarea unui animal cu o hrană bogată în grăsimi a fost urmată de apariţia în mezenter a unor vase clar vizibile, albicioase, distincte de artere şi vene. Astfel au fost descoperite vasele limfatice. Ulterior, examenele microscopice ale sîngelui şi chilului au pus în evidenţă prezenţa unor picături mari de grăsime, *chilomicronii*. Apariţia chilomi-

cronilor în sînge şi limfă a dus iniţial la concluzia că grăsimile sînt absorbite fără o digestie prealabilă. Munk a recoltat limfă de la un bolnav cu o fistulă a canalului toracic şi a demonstrat că aproximativ 60% din grăsimile din hrană pot fi recuperate din fistulă. Recunoaşterea precoce a bilei ca un agent de emulsionare a contribuit la consolidarea punctului de vedere că grăsimea ar fi absorbită sub forma unor particule fin divizate. Acest punct de vedere a fost însă combătut de Pflüger la începutul secolului şi înlocuit treptat cu ideea că lipoliza precede absorbţia. Verzár [48] a sprijinit şi propagat teoria lipolizei, dezvoltînd concepţia despre acţiunea hidrotropă a sărurilor biliare. Prin combinarea moleculară a sărurilor biliare cu acizi graşi, aceştia din urmă devin solubili în apă şi s-a considerat că acesta este mecanismul care permite transportul acizilor prin membrana intestinală. Mai recent, Frazer [20] a dezvoltat o teorie a absorbţiei grăsimilor, care îmbină teoria lipolizei cu ideea mai veche a absorbţiei unei grăsimi emulsionate, dar intacte. Cercetările lui Frazer au îndreptat din nou atenţia spre posibilitatea ca grăsimea să fie absorbită fără o digestie prealabilă. El a considerat că o parte din grăsimea ingerată este digerată şi absorbită sub formă de acizi graşi liberi (care trec prin circulaţie portală spre ficat), în timp ce restul este absorbit sub formă de grăsime neutră şi trece în vasele limfatice (teoria diviziunii).

Reiser şi colab. [38] au verificat această ipoteză în spirit critic, administrînd grăsimi în care glicerina era marcată cu izotopi şi esterificată cu acizi graşi nemetabolizabili. Între ¼ şi ½ din grăsimile ingerate au fost complet hidrolizate înainte de absorbţie. Restul a fost hidrolizat, formînd un monoglicerid şi a fost absorbit sub această formă. În consecinţă, chilomicronii nu reflectă absorbţia grăsimii nehidrolizate, aşa cum arăta Frazer, ci mai degrabă arată producerea unei noi sinteze imediat după absorbţia intestinală.

Colesterolul necesită acizi graşi şi săruri biliare pentru absorbţie maximă şi pare să fie absorbit chiar împotriva unui gradient de concentraţie [7, 47].

Absorbţia proteinelor şi aminoacizilor. Proteinele sînt în mod normal considerate ca fiind absorbite numai după hidroliza aminoacizilor care le constituie. Această constatare nu este absolut exactă, deoarece apariţia alergiilor alimentare arată că cantităţi de proteine sau polipeptide imunologic decelabile pot fi absorbite de unii indivizi [22]. În afară de aceasta, hormonul polipeptidic insulina este absorbit într-o oarecare măsură din ansele Thiry-Vella la cîine [16]. Ambele aceste metode de decelare sînt foarte sensibile şi, din punct de vedere al nutriţiei, proteinele sau polipeptidele nu sînt de obicei absorbite. Într-adevăr, dacă 0,1% din proteina ingerată ar fi absorbită nemodificată, reacţiile alergice consecutive ar interzice consumarea aceloraşi alimente de două ori.

S-a arătat, ca şi în cazul glucozei, că viteza de absorbţie a aminoacizilor creşte dacă sînt ingerate cantităţi mai mari. Chase şi Lewis [9] au constatat că glicina este cel mai rapid absorbită dintre aminoacizi. Grupînd aminoacizii în ordinea descrescîndă a vitezelor de absorbţie, obţinem: glicină, alanină, cistină, acid glutamic, valină, metionină, leucină, triptofan, izoleucină, şi norleucină, izovalină. În 1947, Schofield şi Lewis [44] au arătat că alanina este absorbită mai repede decît β-alanina, iar serina mai rapid decît izoserina. Aceasta arată că, dacă grupul aminic este îndepărtat de grupul carboxil, viteza de absorbţie a substanţei descreşte. Înlocuirea unui atom de hidrogen printr-un grup hidroxil reduce de ase-

menea capacitatea de absorbție a compusului, alanina fiind absorbită mai rapid decît serina, iar β-alanina mai rapid decît izoserina. Kratzer [30] a studiat absorbția aminoacizilor la pui și a tras concluzia că viteza de absorbție variază în raport invers cu volumul molar al aminoacidului. Astfel, glicina a fost absorbită mai rapid, iar triptofanul mai lent. Ca și în cazul glucozei, vitezele de absorbție ale aminoacizilor descresc cu timpul. O dovadă directă a transportului activ al aminoacizilor a fost obținută prin utilizarea unor segmente izolate din intestinul subțire [53]. S-a sugerat că cantități dozabile de acid glutamic și acid aspartic pot participa la transaminarea prin care se formează alanina [36].

Absorbția apei și electroliților. Din punct de vedere al sănătății, tulburările de absorbție a lichidelor și electroliților sînt probabil mai importante decît tulburările de absorbție a hranei. Ionii și apa sînt absorbiți atît din intestinul subțire, cît și din cel gros. Visscher și colab. [49] au arătat că clorura de sodiu poate fi absorbită împotriva unui gradient de concentrație. Această constatare arată că, fie sodiul, fie clorul, este transportat activ, dar nu precizează care. Mai recent, Curran și Solomon [14], ca și Cooperstein și Hogben [10] au analizat relația dintre fluxurile de ioni și potențialul electric din intestin. Ambele grupe de cercetători au tras concluzia că sodiul trebuie să fie ionul care este transportat activ.

Permeabilitatea peretelui intestinal pentru sodiu este surprinzător de mare. Ea este maximă în duoden, mai mică în jejun, și mai mică în ileon și, în sfîrșit, minimă în colon [50]. Astfel, efectele transportului activ de sodiu sînt minore în duoden și jejun, unde sodiul pătrunde din nou în lumen cu aceeași rapiditate cu care este eliminat. În ileon și în special în colon este transportată activ o cantitate de sodiu mai mare decît aceea care poate fi reintrodusă și astfel are loc o absorbție efectivă de sare.

Curran și Solomon [14] au arătat că transportul de apă este în întregime pasiv și este în mod normal secundar mișcării soluțiilor. Soluțiile hipertonice împing însă apa în intestin și apa este rapid absorbită din soluțiile hipotonice. Deoarece absorbția de apă este pasivă, este necesară o forță care să constituie un impuls. Pe măsură ce are loc absorbția soluției, lichidul intestinal devine ușor hipotonic. Gradientul de concentrație care rezultă pentru apă împinge apa prin epiteliul intestinal.

Un mecanism mai special se constată la absorbția fierului. La adultul normal, acest element este absorbit lent; dacă însă apare nevoia de fier, viteza de absorbție poate fi considerabil crescută, ca de exemplu după o hemoragie. Mecanismul care reglează trecerea fierului prin membrana intestinală a fost descris de Granick [21], după cum urmează: fierul feros din celulele mucoase este în echilibru cu forma sub care fierul este transportat (combinația sa cu o globulină serică) și cu feritina (un complex proteină-fier cu o greutate moleculară mare) din mucoasa intestinală. Diminuarea cantității de fier circulant duce la liberarea elementului din depozitele de feritină. Fierul poate fi apoi absorbit din intestin (fig. 539). Feritina poate constitui astfel o formă de depozitare, ca și un agent de blocaj care reglează absorbția fierului din hrană după necesitățile metabolice. Bila nu pare să fie direct implicată în absorbția fierului, dar ușurează absorbția de acizi grași care, în caz contrar, ar forma săpunuri foarte insolubile în intestin și ar întîrzia absorbția fierului.

Absorbția de calciu, magneziu și fosfor nu este pe deplin clarificată. Într-o anumită măsură, cantitățile absorbite sînt determinate de cantitățile ingerate. Proteinele par să stimuleze absorbția de calciu și mag-

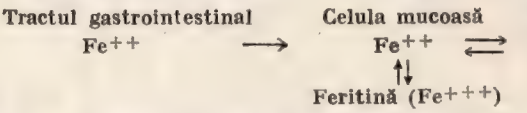


Fig. 539. — Rolul feritinei în absorbția fierului. (După Granick, *J. Biol. Chem.*, 1946, *164* : 745).

neziu [32], în timp ce lactoza exercită un efect favorabil asupra absorbției de calciu. Prezența în tractul digestiv a unor cantități excesive de acizi grași (ca în digestia și absorbția deficientă de grăsimi) poate duce la pierderea unor cantități mari de calciu și magneziu din corp sub formă de săpunuri insolubile. S-a arătat [52] cu ajutorul izotopilor radioactivi că absorbția fosforului începe în decurs de 5 minute după introducerea elementului în duoden, iar viteza de absorbție maximă este atinsă în decurs de aproximativ 30 minute, cu o absorbție încă incompletă după 4 ore.

BIBLIOGRAFIE

1. ATKINSON R. M., PARSONS B. J. și SMITH D. H. — *J. Physiol.*, 1957, *135* : 581.
2. BABKIN B. P., HEBB C. O. și SERGEYEV M. A. — *Amer. J. Physiol.*, 1938, *123* : 5.
3. BARÁNY E. și SPERBER E. — *Skand. Arch. Physiol.*, 1939, *81* : 290.
4. BAYLISS W. M. și STARLING E. H. — *J. Physiol.*, 1902, *28* : 323.
5. BIRCHALL E. F., FENTON P. F. și PIERCE H. B. — *Amer. J. Physiol.*, 1946, *146* : 610.
6. BOYDEN E. A. și van BUSKIRK C. — *Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.)*, 1943, *53* : 174.
7. BROGSTRÖM B., LINDHE B. și WLODAWER P. — *Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.)*, 1958, *99* : 365.
8. BURGET G. E., MOORE P. și LLOYD R. — *Amer. J. Physiol.*, 1932, *101* : 565.
9. CHASE B. W. și LEWIS H. B. — *J. biol. Chem.*, 1934, *106* : 315.
10. COOPERSTEIN I. L. și HOGBEN L. A. M. — *J. gen. Physiol.*, 1959, *42* : 461.
11. CORI C. F. — *J. biol. Chem.*, 1925, *66* : 691.
12. COWGILL G. R. — *Physiol. Rev.*, 1945, *25* : 664.
13. CRANE R. K. și KRANE S. M. — *Biochim. biophys. acta*, 1956, *20* : 568.
14. CURRAN P. S. și SOLOMON A. K. — *J. gen. Physiol.*, 1957, *41* : 143.
15. DOTY J. R. și EATON A. G. — *J. biol. Chem.*, 1937, *122* : 139.
16. DRIVER R. L. și MURLIN J. R. — *Amer. J. Physiol.*, 1941, *132* : 281.
17. FENTON P. F. — *Amer. J. Physiol.*, 1945, *144* : 609.
18. FINK R. M. — *Amer. J. Physiol.*, 1943, *139* : 633.
19. FINK R. M. și NASSET E. S. — *Amer. J. Physiol.*, 1943, *139* : 626.
20. FRAZER A. C. — *Physiol. Rev.*, 1940, *20* : 561.
21. GRANICK S. — *J. biol. Chem.*, 1946, *164* : 737.
22. GRAY I. și WALZER M. — *Amer. J. dig. Dis.*, 1938, *5* : 345.
23. HARPER A. A. și RAPER H. S. — *J. Physiol.*, 1943, *102* : 115.
24. HEGGENESS F. W. și NASSET E. S. — *Amer. J. Physiol.*, 1951, *167* : 159.
25. HONG S. S., MAGEE D. F. și CREWDSON F. — *Gastroenterology*, 1956, *30* : 625.
26. IVY A. C. — *Physiol. Rev.*, 1934, *14* : 1.
27. IVY A. C. — *Gastroenterology*, 1944, *3* : 54.
28. IVY A. C. și FARELL J. I. — *Amer. J. Physiol.*, 1926, *77* : 474.
29. IVY A. C. și OLDBERG E. — *Amer. J. Physiol.*, 1928, *86* : 599.
30. KRATZER F. H. — *J. biol. Chem.*, 1944, *153* : 237.

31. MARRAZZI R. — *Amer. J. Physiol.*, 1940, *131* : 36.
32. MCCANCE R. A., WIDDOWSON E. M. şi LEHMANN H. — *Biochem. J.*, 1942, *36* : 686.
33. MCGEE L. C. şi HASTINGS A. D. — *J. biol. Chem.*, 1942, *142* : 893.
34. NASSET E. S.— *Amer. J. Physiol.*, 1938, *121* : 481.
35. NASSET E. S., PIERCE H. B. şi MURLIN J. R. — *Amer. J. Physiol.*, 1935, 111 : 145.
36. NEAME K. D. şi WISEMAN G. — *J. Physiol.*, 1957, *135* : 442.
37. PIERCE H. B., OSGOOD H. S. şi POLANSKY J. B. — *J. Nutr.*, 1929, *1* : 247.
38. REISER R., BRYSON M. J., CARR M. J. şi KUIKEN K. A. — *J. biol. Chem.*, 1952, *194* : 131.
39. REYNELL P. C. şi SPRAY G. H. — *J. Physiol.*, 1956, *131* : 452.
40. RICHINS C. A. — *J. comp. Neurol.*, 1945, *83* : 223.
41. SCHIFFRIN M. J. şi NASSET E. S. — *Amer. J. Physiol.*, 1939, *128* : 70.
42. SCHMIDT C. R., BEAZELL J. M., ATKINSON A. J. şi IVY A. C. — *Amer. J. dig. Dis.*, 1938, *5* : 613.
43. SCHMIDT C. R., BEAZELL J. M., BERMAN A. L., IVY A. C. şi ATKINSON A. J. — *Amer. J. Physiol.*, 1939, *126* : 120.
44. SCHOFIELD F. A. şi LEWIS H. B. — *J. biol. Chem.*, 1947, *168* : 439.
45. SOLS A. — *Biochim. biophys. acta*, 1956, *19* : 144.
46. THOMAS J. E. şi CRIDER J. O. — *Amer. J. Physiol.*, 1940, *131* : 349.
47. VAHOUNY G. V., WOO C. H. şi TREADWELL C. R. — *Amer. J. Physiol.*, 1958, *193* : 41.
48. VERZÁR F. şi MCDOUGALL E. J. — *Absorbtion from the intestine*, New York, Longmans, Green & Co., 1936.
49. VISSCHER M. B., FETCHER E. S. Jr., CARR C. W., GREGOR H. P., BUSHEY M. S. şi BARKER D. E. — *Amer. J. Physiol.*, 1944, *142* : 550.
50. VISSCHER M. B., VARCO R. H., CARR C. W., DEAN R. B. şi ERICKSON D. — *Amer. J. Physiol.*, 1944, *141* : 488.
51. WANG C. C. şi GROSSMAN M. I. — *Amer. J. Physiol.*, 1951, *164* : 527.
52. WEISSBERGER L. H. şi NASSET E. S. — *Amer. J. Physiol.*, 1942, *138* : 149.
53. WISEMAN G. — *J. Physiol.*, 1956, *133* : 626.
54. WRIGHT R. D., JENNINGS M. A., FLOREY H. W. şi LIUM R. — *Quart. J. exp. Physiol.*, 1940, *30* : 73.

Capitolul al 46-lea

Intestinul gros

Paul F. Fenton

Mişcările colonului

Înregistrarea presiunii din colon la om
Megacolonul
Defecaţia
Acţiunea laxativă

Secreţia intestinului gros

Compoziţia materiilor fecale

Microorganismele din tractul digestiv

La om, funcţiunile intestinului gros sînt relativ puţine, dar importante. Acest organ păstrează apa, acţionează ca un depozit temporar al produselor de digestie inutilizabile şi, într-o măsură mai limitată, poate absorbi substanţele alimentare care ajung în el. În plus, colonul acţionează ca un incubator pentru numeroasele bacterii care, prin capacitatea lor de a sintetiza anumiţi factori de nutriţie, contribuie la starea generală de nutriţie a individului.

Mişcările colonului

Funcţia temporară de depozit pe care o efectuează colonul se bazează pe dimensiunile, distensibilitatea şi motilitatea lui periodică şi relativ lentă. În timpul popasului prelungit în colon, apa este progresiv absorbită, astfel încît chimul lichid este transformat în fecalele semisolide ; astfel este păstrată o cantitate substanţială de apă. Acalmia relativă a colonului proximal poate fi corelată cu dezvoltarea comparativ slabă a plexului mienteric şi a insuficientei lui inervaţii extrinsece provenind din nervul vag. În porţiunile lui distale, inervaţia excitatoare provine din nervul pelvin iar plexul mienteric este mai bogat.

Mişcările colonului pot fi divizate în mişcări autogene şi mişcări exogene. În prima categorie sînt bine cunoscutele mişcări segmentare, care

divid colonul în segmente cilindrice, haustrele. Aparent, aceste contracţii haustrale progresează pe o distanţă scurtă, rostogolind conţinutul fecal, amestecîndu-l şi punîndu-l în contact cu suprafaţa mucoasei. Punerea în contact a întregului conţinut cu mucoasa este desigur o problemă mai serioasă aici decît în intestinul subţire, din cauza diametrului mai mare al colonului. Au loc mişcări peristaltice şi uneori se produce şi un antiperistaltism slab. Producerea antiperistaltismului sprijină concepţia că funcţiunea principală a motilităţii colonului nu este propulsia, ci reţinerea şi amestecarea pentru o absorbţie promptă.

Mişcările propulsive care se desfăşoară de-a lungul colonului, deplasînd în mod efectiv conţinutul din intestinul gros, se produc de mai multe ori pe zi. Mişcarea propulsivă cea mai puternică este cauzată de o „contracţie în masă" a unei porţiuni de colon, care îşi goleşte complet conţinutul în porţiunea următoare. Contracţiile în masă, din punct de vedere intrinsec, iau naştere din întinderea pereţilor colonului, deplasarea consecutivă a conţinutului determinînd sfîrşitul stimulării. Mişcările propulsive cele mai puternice care deplasează materiile fecale în rect sînt reflexele gastrocolice şi duodenocolice. Este o experienţă banală că adesea după mîncare urmează o nevoie de defecaţie. Această senzaţie rezultă dintr-un reflex, determinat de distensia stomacului şi duodenului, care produce contracţii în masă şi are ca rezultat deplasări în masă ale conţinutului intestinului gros din colonul proximal în cel distal. Termenul de „reflex" este poate greşit, deoarece stomacul exercită influenţa lui asupra colonului în primul rînd printr-o undă de excitaţie care se propagă de-a lungul intestinului subţire, mai degrabă decît prin inervaţia extrinsecă şi prin măduva spinării.

Înregistrarea presiunii din colon la om. Utilizînd o înregistrare ameliorată de presiune cu baloane şi traductori electronici, Code şi colab.[5] au reluat studiul motilităţii colonului la om. Ei utilizează un sistem de nomenclatură introdus de Templeton şi Lawson [11] şi aplicat la om de către Adler şi colab.[1] Undele de presiune cu caracteristici diferite sînt denumite unde de tipul I, al II-lea şi al III-lea, fără a ţine seama de funcţia deservită. Undele de tipul I sînt mici (mai mici ca 10 cm H_2O), simple ca formă, şi foarte regulate. Frecvenţele de 13/min. în colonul pelvin şi de 6/min. în colonul descendent sînt reprezentative. Funcţiunea acestor unde este necunoscută.

Undele de tipul al II-lea, aşa cum se văd în fig. 540, reprezintă contracţii mai puternice şi mai mari decît cele de tipul I şi sînt cele mai obişnuite. Ele durează 1/2 sau 1/3 dintr-un minut şi, după cum arată fig. 540, pot atinge presiuni între 60—80 cm H_2O. Undele de tipul al II-lea sînt identificate mai degrabă cu amestecul decît cu propulsia (deoarece sistemele tandem de baloane nu indică înaintarea), deşi ele parcurg distanţe scurte, aşa cum s-a descris pentru contracţiile haustrale.

Undele de tipul al III-lea sînt compuse din modificări joase (10 cm H_2O), lente (1 sau 3/min.) peste care sînt suprapuse undele de tipul I şi de tipul al II-lea, aşa ca în fig. 541. Undele de tipul al III-lea nu sînt frecvente, cel puţin în colonul pelvin unde s-au făcut cele mai multe înregistrări. Code şi colaboratorii săi sugerează că undele de tipul al III-lea ajută absorbţia prin mărirea presiunii din lumen.

La pacienţii cu colite ulceroase au fost înregistrate contracţii propulsive, simple, dar foarte puternice (pînă la 10 cm H_2), care au fost denumite

unde de tipul al IV-lea (fig. 542). Înregistrarea cu baloane tandem arată că aceste contracţii nu sînt peristaltice, dar că ele interesează două baloane simultan. Undele de tipul al IV-lea sînt considerate ca mişcări de masă.

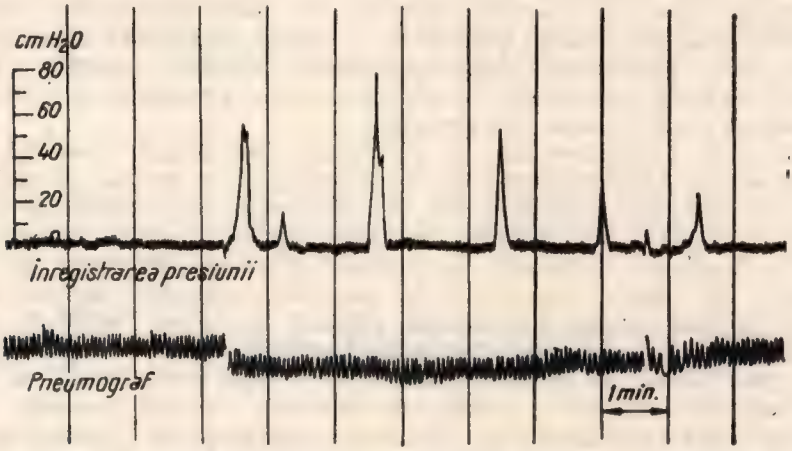


Fig. 540. — Unde de tipul al II-lea înregistrate cu un traductor electric de presiune de la nivelul colonului pelvin al unei persoane normale, à jeun. (După Code şi colab., *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1954, *58*: 317).

Trebuie remarcat că nici una din aceste patru tipuri de unde nu este reprezentată ca fiind echivalentă cu peristaltismul, care poate să nu existe în porţiunile distale ale colonului.

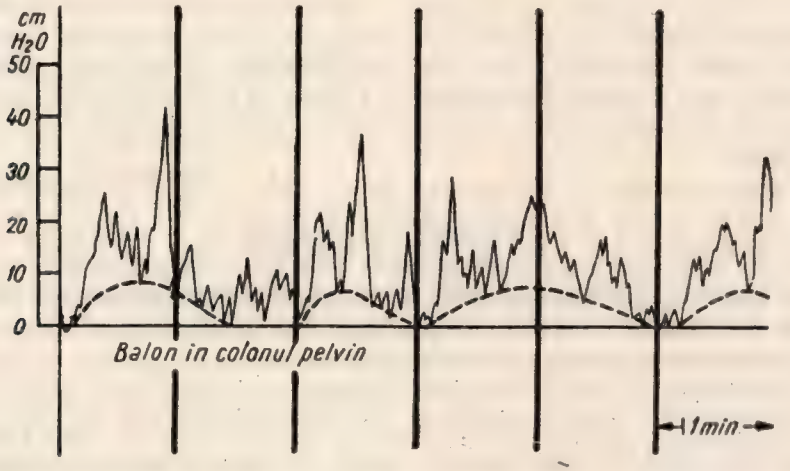


Fig. 541. — Unde de tipul al III-lea înregistrate din colonul pelvin al unui individ normal, după ingerare de alimente. Unda de tipul al III-lea este indicată prin linia întreruptă. Undele de tip I şi al II-lea suprapuse sînt indicate prin linia continuă. (După Spriggs şi colab., *Gastroenterology*, 1951, *19*: 480).

Megacolonul. Peristaltismul şi contracţia în masă a colonului depind în aparenţă mai mult de plexul mienteric intrinsec decît de acţiunea reflexă spinală. Ambele mecanisme sînt abolite printr-o degenerare a unei benzi în-

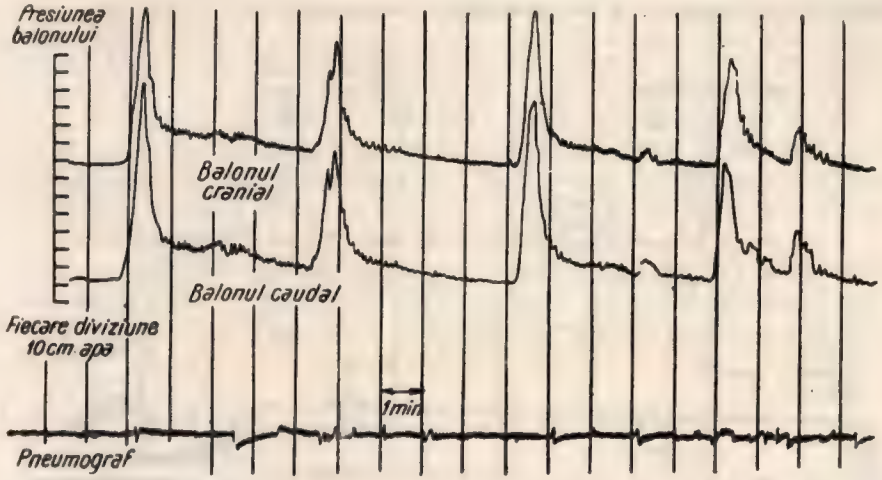


Fig. 542. — Unde de tipul al IV-lea înregistrate din baloanele tandem aşezate în colonul transvers printr-o gură a colonului. De notat că undele apar simultan în ambele baloane. (După Code şi colab., *Amer. J. Med.*, 1952, *13*: 328).

guste din plexul mienteric Auerbach. Rezultatul este megacolonul, comparabil cu megaesofagul discutat în capitolul al 43-lea. Colonul atinge o mărime extraordinară. Această stare nu este cauzată, aşa cum s-a crezut odată, de o supraactivitate simpatică (inhibitoare) şi nici nu este ameliorată prin simpatectomie.

Defecaţia. Nevoia de a defeca este simţită numai cînd fecalele împinse de mişcările peristaltice de masă au intrat efectiv în rect şi au produs oarecare distensiune. Sfincterele anale, intern şi extern, împiedică ieşirea masei fecale acumulate. Sfincterul anal intern constă dintr-o îngroşare a stratului circular de muşchi neted. Contracţia tonică a sfincterului extern este menţinută de nervul ruşinos, un nerv somatic [3]. Distensia colonului deschide în mod reflex sfincterul prin inhibarea acestui tonus. În timp ce există diferenţe distincte de specie, la om simpaticul lombar este probabil excitator pentru sfincterul intern; intervenţia parasimpatică pe calea nervului pelvin este inhibitoare, aşa cum se arată în fig. 543.

Inervaţia simpatică nu joacă un rol în defecaţie [8]; de fapt, actul poate fi executat de bolnavii ale căror segmente sacrate superioare au fost distruse. Aceste contracţii asemănătoare reflexelor sînt atribuite unui plex nervos periferic. Totuşi, integritatea segmentelor măduvei sacrate şi a fibrelor parasimpatice determină un reflex de defecaţie mai puternic şi mai eficient.

Actul de defecaţie, aşa cum se produce normal, este un act în parte voluntar şi în parte involuntar. Cînd distensia rectului devine suficientă

pentru a constitui un stimul adecvat, contracţia colonului şi relaxarea sfincterilor anali duc la evacuarea masei fecale. Reflexele interesate aci implică numai porţiunile sacrale ale măduvei spinării. Partea voluntară a actului defecării implică relaxarea sfincterului extern, dar poate include şi contracţii ale diafragmului şi ale muşchilor abdominali.

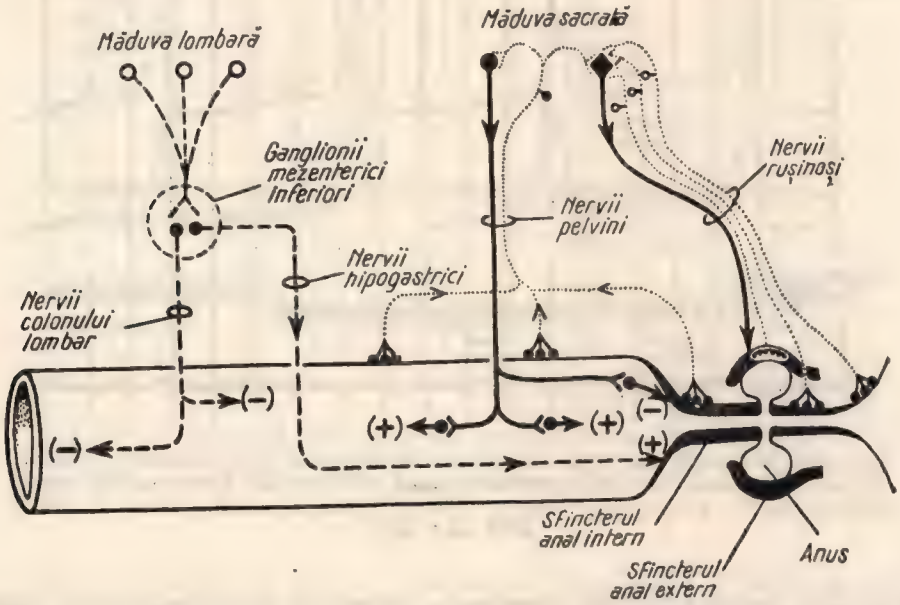


Fig. 543. — Diagrama inervaţiei sfincterelor anale şi colonului distal al pisicii. (După Bishop şi colab., *J. Physiol.*, 1956, *134*: 229—240).

Acţiunea laxativă. Alimentele pot influenţa acţiunea laxativă în două moduri: 1) prin volumul lor, asupra căruia se contractă peretele colonului şi 2) prin prezenţa substanţelor ce au o acţiune similară cu acţiunea medicamentelor laxative asupra intestinului. Alimentele care conţin o cantitate cu mult mai importantă de materiale nedigerabile sau reziduu trec rapid prin tractul gastrointestinal. În studiile lor cu tărîţe de grîu, Cowgill şi colab. [6] au obţinut date care sugerează că la oamenii sănătoşi un aport de 90—100 mg fibre brute/kg greutate corporală/zi ar fi însoţit de o acţiune laxativă satisfăcătoare, aşa cum s-a determinat prin materialul eliminat şi impresiile subiective ale individului. Observaţiile făcute de bolnavii suferind de constipaţie cronică au arătat că aceştia, în comparaţie cu subiecţii normali, aveau o capacitate mai mare de a descompune în tractul alimentar (posibil printr-o acţiune bacteriană) fibrele brute prezente în anumite fructe şi zarzavaturi, fapt care are ca rezultat o deficienţă în asigurarea unei purgaţii satisfăcătoare. S-a arătat de atunci [7, 9, 12] că ceea ce s-a denumit fibre brute sînt în primul rînd lignina, celuloza şi hemiceluloza, aceste glucide fiind prezente în cantităţi variabile. Aceste substanţe suferă o descompunere bacteriană în intestin, lignina fiind cea mai rezistentă iar hemiceluloza cea mai puţin rezistentă.

Secreţia intestinului gros

Intestinul gros al omului nu îndeplineşte activităţi digestive importante. Deşi intestinul gros nu secretă în mod spontan, stimularea locală a mucoasei declanşează secreţia unui lichid mucoid gros cu reacţie alcalină (pH 8,3—8,4). Enzimele digestive din secreţia intestinului gros sînt primite o dată cu chimul din intestinul subţire. O dipeptidază şi urme de amilază pot fi prezente în secreţia intestinului gros. Stimularea nervilor pelvieni declanşează secreţia unui lichid mucoid; acest răspuns este sporit de ezerină şi blocat de atropină. Stimularea capătului central al nervului pelvin declanşează secreţia tipică, probabil prin impulsurile centrifugale prin trunchiul intact. Inervaţia simpatică aferentă a intestinului gros pare să aibă un oarecare rol inhibitor în procesul de secreţie.

Secreţia mucoasă a colonului este considerată ca avînd un rol protector atît împotriva iritaţiei mecanice stimulatoare a secreţiei mucoase, cît şi împotriva acizilor produşi prin acţiunea bacteriană asupra resturilor alimentare.

Compoziţia materiilor fecale

S-a evaluat că la om circa 400 ml de materie lichidă trec din ileon în cec în decursul unei zile. Excepţie făcînd conţinutul în apă, acest lichid este similar fecalelor. În timpul trecerii prin intestinul gros apa este îndepărtată astfel încît în fiecare zi se excretă în medie 100—150 g materii fecale. Un procentaj de 25% din această materie poate fi compus din microorganismele moarte sau vii ale intestinului gros. Analiza fecalelor arată că aproximativ 75% din greutatea totală este reprezentată de apă. Reziduiile alimentare sînt prin urmare o componentă fecală surprinzător de mică. Fecalele conţin totdeauna cel puţin un procentaj mic de grăsimi de origine aparent endogenă, adică, secretată în tractul digestiv. Un număr de substanţe care conţin azot sînt de asemenea eliminate odată cu fecalele. Acestea includ componentele proteice şi neproteice ale microorganismelor, enzimele digestive aduse din intestinul subţire în cel gros, mucusul, celule epiteliale descuamate din pereţii tractului digestiv şi unele substanţe alimentare azotoase care au reuşit să scape de digestie şi absorbţie. O cantitate mică de azot este de asemenea prezentă în diferite amine, ca tiramina, histamina, cadaverina şi putrescina, formate prin decarboxilarea bacteriană a aminoacizilor lor respectivi. În mod similar, fecalele conţin indol şi scatol, care dau fecalelor mirosul lor caracteristic. Contrar credinţei populare, mirosul scaunelor nu se datorează unui „colon leneş" şi putrefacţiei, ci unei supraactivităţi a tractului digestiv prin care se elimină o cantitate excesivă de indol şi scatol.

Culoarea fecalelor depinde într-o măsură foarte mare de regimul alimentar. Stercobilina şi stercobilinogenul, derivaţi ai pigmenţilor biliari bilirubina şi biliverdina, dau excrementelor pigmentaţia lor normală cafenie. Absenţa secreţiei biliare are ca rezultat fecale de culoarea cretei, un criteriu de importanţă diagnostică. Regimurile bogate în carne tind să dea fecale de culoare mult mai închisă; ingestia unor cantităţi mari de lapte dă fecalelor o culoare foarte deschisă. Pigmenţii vegetali variaţi, ca aceia de sfeclă, modifică de asemenea culoarea scaunului. Excreţia unor mari cantităţi de grăsime în condiţiile unei absorbţii incomplete a grăsimilor dă fecalelor o culoare palidă, în special dacă

intrarea pigmenților biliari în tractul digestiv este afectată. Anumite medicamente modifică de asemenea culoarea fecalelor. În sfîrșit, prezența sîngelui dă scaunelor o culoare roșie, brun închisă sau neagră, după cum leziunea este localizată în porțiunea superioară sau inferioară a tubului digestiv.

Se pot indentifica în materiile fecale un număr de steroizi, printre care colesterolul și sărurile biliare. Pot fi prezenți în cantități mici și steroizi vegetali. Aceștia din urmă își au originea în alimentele ingerate și nu sînt absorbiți de tractul digestiv. De asemenea, sînt prezenți un număr de acizi care iau naștere în primul rînd din fermentarea glucidelor. Au fost identificați, printre alții, acidul acetic, acidul lactic și acidul butiric. Alte produse ale activității bacteriene sînt: H_2S, CO_2, CH_4, NH_3, fenolii și mercaptanii. Un număr considerabil de săruri anorganice sînt excretate în scaun. Printre acestea, importante sînt sărurile de calciu, magneziu, fier și cupru. Sărurile de sodiu și de potasiu sînt de asemenea prezente, dar acestea sînt excretate într-o mai mare măsură de către rinichi. Alimentele nedigerate și nedigestibile contribuie în mod variabil la componența fecalelor. În mod obișnuit pH-ul fecalelor este considerat ca fiind 7. În timp ce acest lucru este real pentru masa exterioară de fecale, pH-ul din interior — unde acțiunea bacteriană poate produce cantități substanțiale de acizi organici — poate fi scăzut pînă la 5.

Un indiciu referitor la natura endogenă a multora din constituenții fecalelor este faptul că chiar în timpul unui post prelungit se formează și se excretă o cantitate mică de materii fecale. Acestea conțin aproape toate substanțele ce se găsesc în scaunul normal. Analiza fecalelor formate în aceste condiții este adesea importantă în experiențele metabolice în care trebuie calculate proporțiile de retenție. În unele cazuri, ca în studiile balanței proteice, excreția bazală a azotului este determinată în timp ce subiectul de experiență primește un regim adecvat în calorii și pe cît posibil lipsit de compuși azotați.

Microorganismele din tractul digestiv

Printre foarte numeroasele microorganisme găsite în tractul digestiv sînt *Escherichia coli, Aerobacter aerogenes, Clostridium welchii,* un grup de coci și diferiți bacili lactici inclusiv *Lactobacillus bifidus.* Deși aceste organisme pot fi găsite în intestinul subțire, ele sînt cu mult mai puțin numeroase acolo decît în intestinul gros. Acționînd asupra resturilor glucidice nedigerate sau neabsorbite din intestinul gros, aceste organisme formează un număr de acizi organici, împreună cu alte produse finale asemănătoare, ca bioxidul de carbon. În condiții neobișnuite, se poate forma o cantitate așa mare de acid, încît irită mucoasa și urmează diareea. Acțiunea microorganismelor asupra proteinelor și derivaților proteici dă naștere la diferite amine, care ar putea exercita efecte nocive asupra gazdei. Alvarez [2] a controlat veracitatea problemei. Deoarece majoritatea simptomelor de autointoxicație intestinală pot fi produse în mod simplu prin umplerea rectului cu un material inert, apare logic să conchidem că absorbția produșilor toxici ai acțiunii bacteriene joacă mai degrabă un rol minor în dezvoltarea simptomelor descrise ca „autointoxicație".

Mai degrabă decît să fie considerate ca nocive, bacteriile intestinale sînt privite astăzi ca jucînd un rol important în nutriția omului și a altor

animale. Anumite microorganisme din intestin au capacitatea de a sintetiza vitaminele din complexul B şi vitamina K din substanţe relativ simple şi uşor de găsit. Eliberarea acestor substanţe din celulele bacteriene şi absorbţia subsecventă a vitaminelor eliberate pot realmente contribui la nutriţia gazdei. Astfel este produsă vitamina K, factorul antihemoragic, iar nou-născutul este expus hemoragiilor pînă cînd flora intestinală produce o cantitate suficientă de vitamină K.

Putem lua ca exemplu două componente ale complexului vitaminic B — biotina şi acidul folic. A fost imposibil de demonstrat în condiţii obişnuite existenţa unei necesităţi pentru astfel de factori la şobolani şi la şoareci. Totuşi, dacă se administrează acestor animale streptomicină sau sulfonamidă insolubilă, pot fi observate simptome de deficienţă. Prezenţa antibioticului în tractul digestiv, fie că reduce numărul microorganismelor supravieţuitoare, fie că modifică tipul metabolic, astfel încît sinteza vitaminelor este împiedicată. În cazul altor componente ale complexului B, sinteza intestinală nu face diferenţa între necesităţile dietetice sau absenţa unor astfel de necesităţi, aşa cum este cazul cu biotina şi cu acidul folic. Totuşi, sinteza intestinală reduce cantităţile diferiţilor factori alimentari care trebuie să fie incluşi în regimul alimentar.

Flora intestinală a fost arătată ca jucînd un rol în invazia bacteriană a torentului sanguin care se produce după o expunere moderată la radiaţii ionizante. Organismele care invadează, şi adesea ucid, sînt identice cu cele găsite în tractul digestiv.

BIBLIOGRAFIE

1. ADLER H. F., ATKINSON A. J. şi IVY A. C. — *Amer. J. dig. Dis.*, 1941, *8* : 197.
2. ALVAREZ W. C. — *An introduction to gastroenterology, being the third edition of the mechanics of the digestive tract*, New York, Paul B. Hoeber, Inc., 1940.
3. BISHOP B., GARRY R. C., ROBERTS T. D. M. şi TODD J. K. — *J. Physiol.*, 1956, *134* : 229.
4. BRADNER W. T., BERNSTEIN S. E. şi McCARTHY R. E. — *Proc. Soc. exp. Biol., (N. Y.)*, 1955, *89* : 107.
5. CODE C. F., WILKINSON G. R. Jr. şi SAUER W. G. — *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1954, *58* : 317.
6. COWGILL G. R. şi SULLIVAN A. J. — *J. Amer. med. Ass.*, 1933, *100* : 795.
7. CRAMPTON E. W. şi MAYNARD L. A. — *J. Nutr.*, 1938, *15* : 383.
8. DENNY-BROWN D. şi ROBERTSON E. G. — *Brain*, 1935, *58* : 256.
9. HELLER V. G. şi WALL R. — *J. Nutr.*, 1940, *19* : 141.
10. QUIGLEY J. P. — *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1954, *58* : 297 ; 335.
11. TEMPLETON R. D. şi LAWSON H. — *Amer. J. Physiol.*, 1931, 96 ; 667.
12. WILLIAMS R. D. şi OLMSTED W. H. — *J. Nutr.*, 1936, *11* : 433.

Capitolul al 47-lea

Vezica urinară

Theodore C. Ruch

Inervaţia vezicii

Parasimpatică
Simpatică
Somatică
Aferentă

Studiul clinic şi de laborator al vezicii

Cistometria

Hipotonia vezicală

Analiza fizică a tonusului vezical

Hipertonia vezicală

Micţiunea

Corelaţii clinice: disfuncţia vezicală tabetică
Vezica descentralizată sau autonomă
Automatismul vezical după secţionarea transversală spinală.

Controlul encefalic al micţiunii

Funcţiunea vezicii prezintă mare importanţă pentru urologi şi neurologi şi într-o oarecare măsură şi pentru neurofiziologi. Concepţii contradictorii, o terminologie nefiziologică, lipsa cunoaşterii anatomiei şi fiziologiei fundamentale ale unor astfel de structuri ca „sfincterul intern" şi amestecul factorilor mecanici, patologici şi nervoşi — totul contribuie ca funcţia vezicală să constituie un subiect complex.

Inervaţia vezicii. Inervaţia motorie a vezicii şi a sfincterelor ei provine din ambele diviziuni ale sistemului nervos autonom şi de la sistemul nervos somatic (fig. 544). Fibrele aferente şi eferente sînt conduse prin aceiaşi nervi.

Parasimpatică. Fibrele preganglionare care inervează vezica provin din măduva spinării în primul rînd la nivelul S_3, deşi există şi o mică contribuţie de la S_2, S_4, sau de la ambele. Heimburger şi colab. [7] au stabilit acest circuit la om prin blocări radiculare. Inervaţia sacrată este responsabilă de vulnerabilitatea controlului vezical în leziunile conului medular sau cozii de cal. Fibrele preganglionare traversează nervii *pelvini* (nervii erectori) şi plexul hipogastric inferior,

amestecîndu-se cu fibrele simpatice, pentru a face sinapsă cu neuronii postganglionari în aglomerările de ganglioni situate în peretele vezical. Aceste fibre constituie eferenți pentru mușchiul detrusor și sfincterul intern.

Simpatică. Inervația preganglionară provine din segmentele lombare superioare și dorsale inferioare ale măduvei spinării. Fibrele din ganglionii prever-

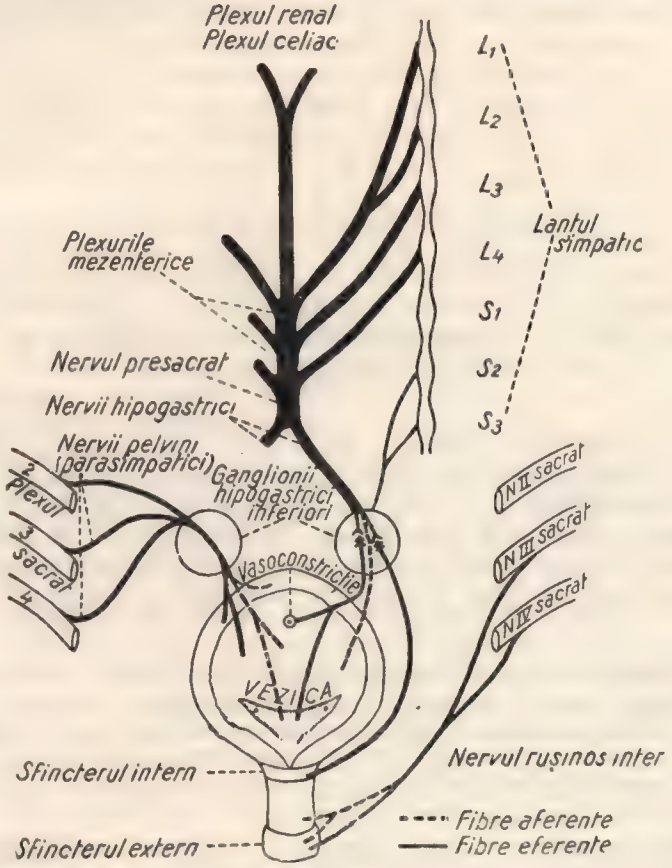


Fig. 544. — Diagramă prezentînd căile eferente și aferente la vezică și sfincter. Neuronii parasimpatici postganglionari sînt omiși. (După McLellan, *The neurogenic bladder*, Springfield, Ill., Charles C. Thomas, 1939).

tebrali lombari și din plexul nervos preaortic coboară de-a lungul aortei abdominale pentru a forma, la bifurcația ei, „nervul presacrat" — mai exact plexul hipogastric superior — care, la rîndul lui, se divide în două cordoane, nervii hipogastrici, care merg de-a lungul suprafeței anterioare a sacrului, se întîlnesc cu plexul hipogastric inferior și sînt distribuiți la vezică. Fibrele simpatice par a avea un rol mic în micțiune sau nici un rol; cele care merg la sfincterul intern (motorii) probabil împiedică refluxul vezicii în timpul ejaculației.

Somatică. Fibrele eferente somatice sînt limitate la sfincterul extern și uretra prostatică, la care ajung pe calea rădăcinilor anterioare III și IV și prin nervul rușinos.

Aferentă. Fibrele aferente pentru reflexul de micțiune (și pentru simțul de plenitudine vezicală) trec prin nervul pelvin. Impulsurile dureroase din domul vezical sînt conduse de nervii hipogastrici; cele de la nivelul trigonului sînt

conduse de nervul pelvin. Impulsurile senzoriale din uretră trec prin nervul ruşinos.

Studiul clinic şi de laborator al vezicii. Metodele utilizate în mod obişnuit pentru studiul clinic şi de laborator al vezicii sînt: 1) cistometria, care ne dă informaţii despre tonusul muşchiului detrusor, prag şi forţa de micţiune, şi despre senzaţie; 2) cistografia cu substanţe opace la razele X; 3) cistoscopia, prin care putem obţine un număr surprinzător de informaţii; şi 4) înregistrarea timpilor şi volumelor de micţiune.

Cistometria. Cistometrul este utilizat pentru a determina o curbă de presiune-volum a vezicii cu ajutorul unui rezervor de lichid, cu un manometru şi cu ajutorul unui cateter conectat la un robinet cu 3 căi. Se poate adăuga şi un tambur luminos.

Presiunea intravezicală se măsoară în timp ce vezica este pusă în legătură cu manometrul şi deconectată de rezervorul de umplere şi după ce lichidul a încetat să curgă. Lichidul este introdus în vezică, fie staţionar (la o viteză mică), fie în volume crescute, separate prin intervale de cîteva minute fiecare. Pentru a obţine cistometrograma, se înregistrează presiunea în funcţie de volum. Undele tonusului ritmic, pragul, forţa şi durata reflexului de micţiune, şi senzaţiile subiective, toate sînt importante.

După cum se arată în fig. 545, cistometrograma sau curba presiune-volum este constituită în mod tipic din 3 părţi: 1) o creştere iniţială cînd se adaugă prima componentă (segmentul I), care este datorită probabil presiunii intraabdominale [17, 19, 20]; 2) segmentul al II-lea, un segment prelungit, aproape plat (0-10 sau 15 cm H_2O), aspectul lui fiind socotit ca reflectînd „tonusul" detrusorului *; 3) într-o vezică normal inervată se produce o creştere mare de presiune, indicînd o contracţie reflexă de micţiune de o oarecare intensitate (150 cm). Pragul de micţiune este, deci, volumul de umplere (întindere) imediat anterior reflexului. Cînd micţiunea reflexă este absentă, atunci creşterea presiunii de micţiune este înlocuită printr-o creştere lentă. Segmentul al III-lea reprezintă probabil întinderea pasivă a ţesutului conjunctiv elastic al peretelui vezical. Prin urmare, cistometrograma reflectă două funcţiuni: a) valoarea tonusului vezical şi b) pragul şi intensitatea contracţiei de micţiune a detrusorului. A treia problemă a micţiunii este, desigur, controlul sfincterelor.

Hipotonia vezicală. O vezică normală îşi menţine conţinutul la o presiune foarte scăzută, de obicei mai mică decît 10 cm H_2O. Mai mult încă, ea reţine volume crescînde de lichid cu o creştere mică a presiunii intravezicale. În consecinţă, rinichii nu sînt solicitaţi să secrete împotriva unei presiuni înalte. În limbaj clinic, o curbă mai abruptă decît curba normală este denumită „hipertonică", iar una mai turtită decît curba normală este denumită „hipotonică". Semnificaţia pantei curbei, adică a tonusului vezical, a fost mult timp confuză. Numeroşi autori [4, 5, 10, 11], direct sau prin deducţie, consideră tonusul vezical ca fenomen reflex. Ei îl aseamănă cu reflexul de întindere („tonus") al muşchiului scheletal, sau îl atribuie unui „reflex periferic" deservit de un plex intramural din peretele vezical. Totuşi, un reflex miotatic produce o contracţie reflexă cu o creştere constantă la întindere progresivă (vezi fig. 102, capitolul al 6-lea), în

* Termenul „tonus", recunoscut de fiziologi ca o mască a ignoranţei, este utilizat aici pentru a semnifica „ceea ce se reflectă prin curba presiune-volum a vezicii".

timp ce vezica se acomodează la un nou volum *cu o creştere mică, persistentă a presiunii.* Aceasta se aseamănă superficial cu o reacţie de alungire, dar un astfel de reflex inhibitor nu a fost dovedit. Aplatisarea segmentului iniţial din cistometrograma normală este considerată uneori ca baza presupunerii că arcurile reflexului de întindere sînt activate la volume mici, dar sînt „inhibate" de creier. Acestea toate sînt teorii „neurogene" ale

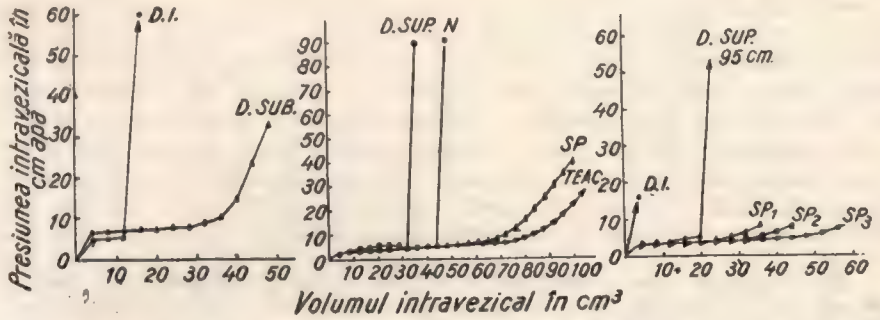


Fig. 545. — Cistometrograme la pisici după diferite leziuni nervoase ale trunchiului cerebral sau ale măduvei spinării şi după agenţi autonomi (TEAC) de blocaj. Săgeţile lungi reprezintă micţiunea şi indică puncte sau pătrate care redau presiunea generată. Pragul este reprezentat prin volumul alăturat la dreapta punctului unde îşi au originea săgeţile. De remarcat: cele 3 faze ale cistometrogramei observate cînd micţiunea este absentă; de exemplu: *D.I., D.SUB.* şi *D.SUP.* înseamnă decerebrare inter-, sub- şi supracolicular; *SP1, SP2* şi *SP3,* determinările succesive după secţionări transversale spinale. (După Tang. *Amer. J. Physiol.,* 1955, *181*: 249).

tonusului vezical. Un al doilea punct de vedere, teoria miogenă, este că reacţia la întindere şi presupusa acomodare sînt în mare măsură proprietăţi ale muşchiului neted şi ale ţesutului conjunctiv al peretelui vezical, fiind deci în întregime nereflexe şi aneurale ca origine. Aceste două ipoteze au dus la interpretări foarte diferite ale tulburărilor neurogene ale funcţiei vezicale. Prima subliniază supraactivitatea reflexelor vezicale tonice, spinale sau periferice, sau declanşarea acestora. Cea de a doua subliniază starea fizică a peretelui vezical de exemplu, destinderea sau retractarea, ca rezultat al infecţiei sau al modificărilor secundare interferenţelor cu reflexul de micţiune.

Nesbit şi colab. [13, 14], Tang şi Ruch [20] şi Carpenter şi Root [3] au studiat efectele anesteziei, ale secţiunii spinale sau radiculare şi ale agenţilor autonomi de blocaj asupra segmentului al II-lea al cistometrogramei la oameni bolnavi şi la animale de experienţă. În timp ce toate duc la abolirea micţiunii, nici unul nu reduce tonusul vezical, ceea ce arată că el nu este de natură reflexă (fig. 545). Mai mult încă, secţiunile transversale ale trunchiului cerebral, care accentuează mult tonusul reflex al segmentului şi excitabilitatea reflexului de micţiune, nu influenţează nici ele întru nimic tonusul vezical [20]. Chiar moartea sau anestezia profundă sînt ineficiente. Singurul factor care alterează segmentul iniţial al cistometrogramei este întinderea produsă prin acumularea de urină sau cea implicată în

determinarea cistometrogramei, atunci cînd vezica nu este protejată prin reflexul de micţiune ca după o secţionare spinală sau după secţionarea nervului pelvin. Descreşteri succesive ale tonusului vezical se produc după fiecare serie de determinări cistometrice (fig. 545). Modificările care pot fi atribuite unui medicament sau secţionării nervului sacrat sînt datorite în realitate numai întinderii implicate în determinarea cistometrică de control.

Analiza fizică a tonusului vezical. Analiza fizică a tonusului vezical confirmă analiza fiziologică de mai sus şi pune în evidenţă o eroare obişnuită de interpretare din cistometrie [2, 16, 22]. Dacă răspunsul vezicii la un volum crescut este apreciat mai degrabă în termeni de tensiune murală decît de presiune intravezicală, este necesar de a postula un reflex sau o altă explicaţie „vitală", pentru faptul că aplatisarea segmentului al II-lea al cistometrogramei dispare. Analiza arată că tensiunea din pereţii vezicali urcă pe măsură ce creşte volumul; tensiunea creşte chiar şi mai rapid. Diferenţa dintre presiune şi tensiunea murală derivă din legea lui Laplace.

Să considerăm vezica urinară ca o sferă perfectă compusă din două emisfere, aşa cum arată fig. 546. Presiunea din vezică, aşa cum este înregistrată în cistometrogramă, acţionează pentru a forţa cele două emisfere să se separe. Această forţă totală trebuie să fie de P (forţă/unitate de suprafaţă) ori suprafaţa planului circular imaginar care separă cele două emisfere, sau $P \cdot 2\pi R^2$. Această forţă totală trebuie să fie perfect echilibrată de forţele din peretele vezical la nivelul joncţiunii celor două emisfere. Dacă aceste forţe sînt de mărimea T/unitate de lungime a peretelui, atunci de T ori circumferinţele ($T \cdot 2\pi R$) este egal cu forţa totală din peretele vezical care menţine emisferele împreună. Aceasta ne permite scrierea ecuaţiei lui Laplace pentru sferă:

$$T \cdot 2\pi R = P\pi R^2 \qquad \text{sau} \quad P = 2\,(T/R)$$

Dacă presiunea intravezicală rămîne aproximativ constantă, ca în segmentul al II-lea al cistometrogramei, creşterea razei trebuie să fie aproximativ egalată de creşterea tensiunii peretelui. În timpul acestei faze, peretele vezical urmează aproximativ legea lui Hooke, adică T este proporţional cu lungimea. Acest lucru se vede în fig. 546, în care aceeaşi cistometrogramă este reprezentată grafic ca presiune şi ca tensiune murală. Trebuie observat că cele două curbe corespund la volumele mai mari, la care raza se modifică puţin, astfel încît $T \simeq P$. Totuşi, la volume mai mici, tensiunea creşte constant dar de-a lungul unei pante mai treptate fiindcă se modifică raza. Pentru a face ca tensiunea să fie independentă de modificările de grosime ale peretelui vezical, pe măsură ce acesta se subţiază, răspunsul vezical poate fi reprezentat ca stress (calculat cu anumite presupuneri din două valori cunoscute, presiunea şi volumul). Aici este foarte evident că stress-ul sau tensiunea/unitatea de suprafaţă creşte constant în decursul segmentului al II-lea şi progresiv în decursul segmentului al III-lea.

Este desigur mai uşor de înţeles dacă reprezentăm cistometrogramele experimentale sau clinice în termeni de tensiune în loc de presiune. Deşi raza nu este cunoscută, ea poate fi dedusă din volum, dacă se presupune că vezica este sferică, iar tensiunea poate fi calculată din presiune.

$$P = \frac{2T}{\sqrt[3]{V \frac{3}{4\pi}}} \; ; \quad T = \frac{P}{2} \cdot \sqrt[3]{V \frac{3}{4\pi}}$$

O reprezentare corelată la *stress* este obţinută prin înmulţirea presiunii cu volumul. Pentru uşurinţa calculării, aceste valori pot fi obţinute din tabelul care raportează raza la volumul unei sfere, sau calculate din formula:

$$T = P \cdot \sqrt[3]{V} \cdot 0{,}312$$

Pentru a evita numerele mari, T trebuie să fie raportat în g forţă/cm, mai degrabă decît în dyne ; P este exprimat în cm de apă, iar volumele în ml.

Reiese de aici că aplatisarea segmentului al II-lea al cistometrogramei nu necesită explicaţii în termeni de relaxare inhibitoare reflexă. La volu-

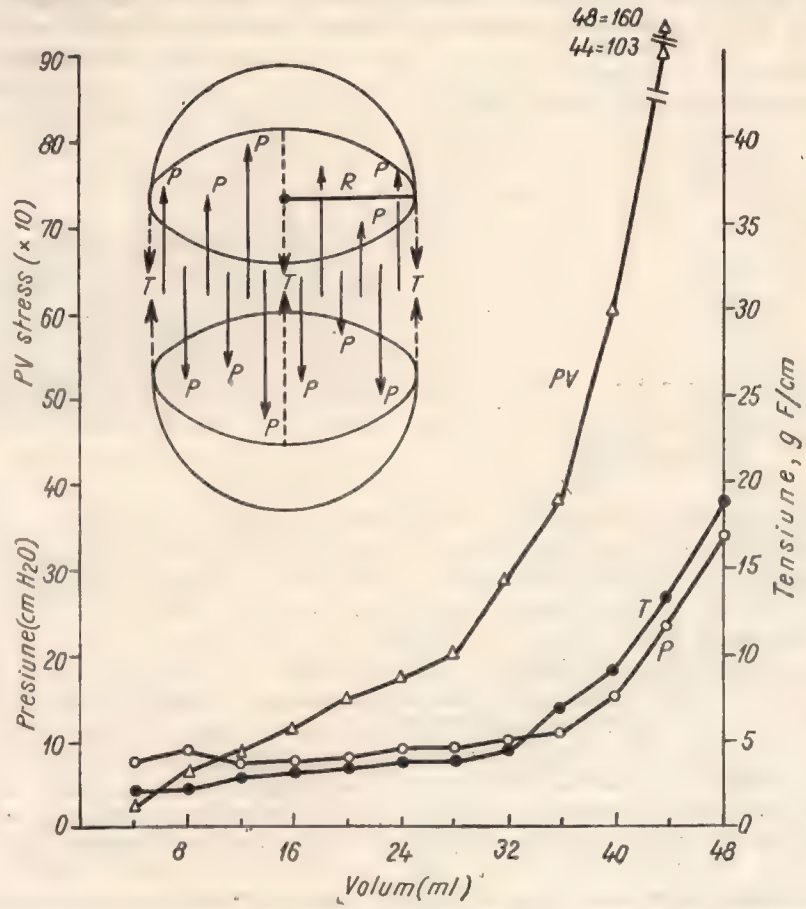


Fig. 546. — Graficele presiunii, tensiunii şi stress-ului în cistometrogramă, calculate din curba de presiune-volum (aşa cum s-a arătat în text). De notat că, pe măsură ce graficul se apropie mai mult de o stare care se produce în pereţii vezicii, segmentul plat al II-lea al cistometrogramei dispare. De remarcat că reprezentarea pentru P şi T s-a făcut în unităţi absolute, în timp ce reprezentarea pentru *stress* s-a făcut în unităţi relative. (Datele din Tang, *J. Neurophysiol.*, 1955, *18* : 583).

mele mai mari ale segmentului al II-lea, creşterea bruscă de tensiune şi efort înseamnă că elementele elastice nu mai prezintă apropierea aproximativă de legea lui Hooke sau, mai probabil, că vreun element neelastic al ţesutului conjunctiv, ca de exemplu colagenul, a intrat în joc.

Hipertonia vezicală. Dovada convingătoare că aşa-numitul „hipertonus" este de asemenea mai degrabă un fenomen fizic decît un fenomen

reflex sau nervos a fost adusă de Veenema şi colab. [21] La cîini, ei au împiedicat urina de a pătrunde în vezică prin legarea ureterelor la exteriorul corpului. Cîteva zile mai tîrziu, s-au înregistrat cistometrograme sub anestezie generală şi spinală pentru a aboli reflexul de micţiune. Rezultatul, vizibil în fig. 574, sugerează că tipul „cătărător" de curbă reprezintă o modificare fizică ce se dezvoltă rapid (5 cîini) datorită retracţiei vezicii mai degrabă decît datorită unui tip de hipertonus neurogen. Nu s-a găsit nici o modificare histologică sau de greutate, care să indice o hipertrofie asemănătoare hipertrofiei care urmează după secţiunea nervului pelvin. Ast-

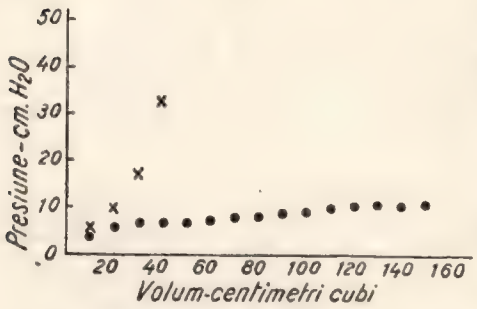


Fig. 547. — Cistometrogramă la cîine cu micţiunea împiedicată prin anestezia generală şi locală a rădăcinilor sacrate (puncte). Crucile indică relaţia presiune-volum la 39 de zile după ce ambele uretere au fost transplantate la exteriorul corpului. (După Veenema şi colab., *J. Urol.*, 1952, *68* : 237).

fel, cele două serii de studii sugerează că anomaliile din al doilea segment al cistometrogramei sînt rezultatul modificărilor fizice din peretele vezical, tipul „turtit" de curbă fiind produs de întindere, iar tipul „cătărător" de contracţie. Nici unul nu este un fenomen reflex.

Micţiunea. Actul micţiunii include acţiunea reflexului muşchiului detrusor şi deschiderea şi închiderea sfincterelor. La baza contracţiei detrusorului stă un arc reflex spinal de întindere supus inhibiţiei şi facilitării determinate de centrii superiori. (Există oare dovezi că contracţiile de golire slabe şi scurte pot fi integrate prin plexul mural — „reflex periferic" ?) Pentru a studia sfincterele, Denny-Brown şi Robertson [4] au introdus un cateter printr-un alt cateter în tractul urinar. Cateterul interior servea pentru umplere şi pentru înregistrarea presiunii intravezicale. Prin extragerea cateterului exterior şi prin înregistrarea presiunii distale faţă de sfincterul intern sau extern, a putut fi studiată deschiderea şi închiderea sfincterelor. La un grad adecvat de distensie, activitatea detrusorului poate fi determinată voluntar, cu oarecare dificultate. Micţiunea voluntară începe cu o relaxare a perineului şi o contracţie vezicală puternică. Deschiderea sfincterului intern se produce doar mai tîrziu şi după o creştere variabilă de presiune (18—43 cm). Sfincterul intern nu poate fi deschis sau închis voluntar independent de contracţia şi, respectiv, relaxarea detrusorului. El nu poate fi forţat prin efort (presiune intraabdominală). Sfincterul extern (muşchiul compresor al uretrei) nu poate fi deschis voluntar independent de activitatea detrusorului, dar se poate închide puternic în timp ce detrusorul continuă să se contracte. Deschiderea sfincterului extern este îndeplinită printr-o inhibiţie reflexă a eliberării tonice a nervului ruşinos de aferenţii care-şi au originea în vezică şi uretră.

Sfincterul intern se deschide şi se închide sub forma unei secvenţe, deschiderea lui urmînd după contracţia detrusorului iar închiderea lui

după relaxarea acestuia. Deoarece mușchii sfincterului intern nu formează un sfincter anatomic adevărat, ci sînt continuări ale straturilor musculare longitudinale din peretele vezical, deschiderea sfincterului poate să reprezinte, fie o componentă a contracției detrusorului, fie o coordonare efectuată prin plexul nervos al peretelui corpului. Nu există nici o dovadă că nervul pelvin sau nervii simpatici ar relaxa musculatura din jurul colului vezical ca o participare la micțiune.

Corelații clinice: Disfuncția vezicală în tabes. Cea mai gravă tulburare nervoasă a funcției vezicale este aceea care se produce clinic în tabesul dorsal sau în mod experimental după secțiunea rădăcinilor posterioare sacrate. Începe imediat o lărgire progresivă și o incontinență prin supradistensie; reflexul de micțiune este suspendat complet și durabil. Micțiunea voluntară este posibilă numai cu efort mare. Reflexul de micțiune are aceeași soartă ca reflexul de întindere din mușchiul scheletic la care au fost secționați aferenții. Al doilea segment al curbei de presiune-volum este mai aplatizat și la un nivel mai mic decît cel normal, iar al treilea segment se deplasează spre volumele mai mari. Fără vreo motivare, acest fenomen este în mod obișnuit atribuit pierderii unui reflex tonic de întindere. În realitate, hipotonia reprezintă doar modificările proprietăților mușchiului neted datorite unei dilatări prelungite. Prin urmare, dificultatea primară este absența reflexului de micțiune, care în mod normal protejează mușchiul vezical de destindere. Exact aceeași situație există în stadiile inițiale ale șocului rahidian ce urmează după secționarea transversală (fig. 547).

Vezica descentralizată sau autonomă. Leziunile conului medular, cozii de cal, sau ale nervului pelvin, distrug în întregime atît conexiunile eferente, cît și pe cele aferente ale vezicii. Vezica este astfel descentralizată, cu excepția conexiunilor aferente și eferente simpatice, lipsite de importanță. Comportamentul vezicii este condiționat de mușchiul neted și de orice control efectuat prin plexul mural [5, 9, 10, 11]. La început, nici un fel de contracții active de micțiune nu sînt declanșate de efort sau la examenul cistometric. Este o incontinență prin supradistensie. Ulterior, se produc modificări remarcabile: apar spontan, sau ca o reacție la întindere sau la presiuni intraabdominale crescute unde de contracție scurte, mici. Undele mai mari sînt însoțite de deschiderea sfincterelor, dar sînt insuficiente ca tensiune și ca durată pentru o micțiune efectivă. Aceasta are ca rezultat scurgerea numai a unor cantități mici de lichid, în timp ce urina reziduală rămîne. Astfel de contracții, și în special acțiunea parțial coordonată a sfincterului și detrusorului au permis presupunerea că plexul mural deservește un reflex „periferic". O serie de fapte sînt greu de pus în acord cu premiza unui plex periferic activ, independent; de exemplu, nici o astfel de activitate nu urmează după întreruperea arcurilor reflexe spinale pentru micțiune prin secționarea rădăcinilor posterioare. Peretele vezical suferă o hipertrofiere accentuată după descentralizare, ceea ce poate modifica segmentul inițial al cistometrogramei.

Automatismul vezicii după secționarea transversală spinală. După cum am arătat, stadiul inițial al șocului spinal acut urmînd secționării transversale a măduvei spinării deasupra regiunii sacrate este identic cu cel care urmează descentralizării. Nu poate fi declanșat nici un reflex de micțiune; după o perioadă de retenție survine o incontinență prin supradistensie. Retenția reprezintă aparent o deficiență în acțiunea de secvență detrusor-sfincter. În cazurile favorabile se stabilește o vezică automată sau „reflexă", uneori cu o cantitante mare de urină reziduală datorită faptului că reflexul de micțiune este slab și scurt; alteori, reflexul de micțiune pare hiperexcitabil. Lipsa unui control voluntar și lipsa cunoașterii timpului de micțiune pot fi parțial evitate prin utilizarea unor stimulări senzoriale sau prin presiune vezicală care să accelereze micțiunea. La unele persoane cu leziuni rahidiene, se dezvoltă ceea ce se numește *vezică spinală hipertonică* [11] sau *vezică neurogenă reflexă* [10]. Segmentul inițial al cistometrogramei crește brusc, se produc contracții de micțiune foarte puternice cu umpleri mici (100 ml), iar urina reziduală este în cantitate redusă. Apar și contracții mai mici, spontane, regulate, ale detrusorului. Aceste fenomene nu apar la animalele cu măduva spinării intactă și nu au o interpretare fiziologică clară. Trebuie luată în considerare posibilitatea unei baze iritative, ca în cistită.

Controlul encefalic al micţiunii. Micţiunea, reflex de întindere al vezicii, asemănător reflexului de întindere al muşchiului scheletal [15], este supusă controlului sistemului nervos la nivele diferite. Pentru ambele reflexe, arcul de bază este spinal şi deoarece ambele sînt absente o perioadă de timp după secţionarea transversală spinală, ambele trebuie să depindă de encefal pentru facilitare. Originea impulsurilor de facilitare pentru vezică, aşa cum a stabilit Barrington [1] şi alţii [6, 9] este situată în regiunea pontină anterioară după cum se vede în fig. 548. Secţionarea deasupra acestui nivel, ca în decerebrarea intercolicular㠠clasică, are ca rezultat

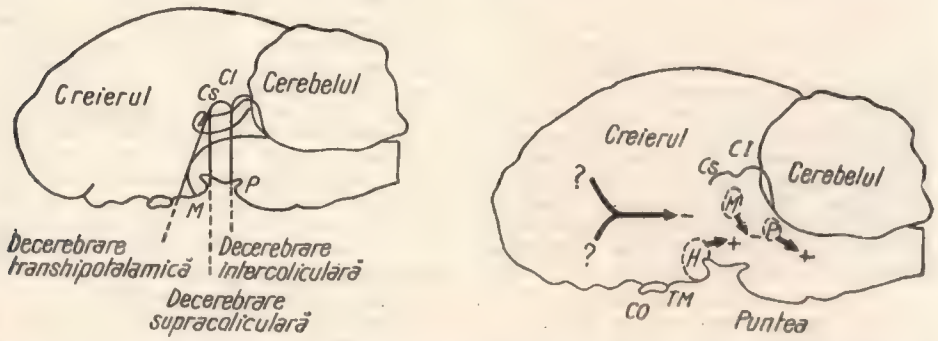


Fig. 548. — Secţiune sagitală schematică prin creierul pisicii. Stînga, secţiunile transversale utilizate pentru studiul controlului trunchiului cerebral asupra micţiunii. Diagrama din *dreapta* arată sediul ariilor (*H, M, P*), aşa cum a fost determinat prin secţiunile transversale şi leziunile Horsley-Clarke, care facilitează şi inhibă micţiunea. Semnul + (plus) reprezintă facilitarea, iar semnul — (minus) inhibiţia reflexului de micţiune. *CS* şi *CI* — coliculii superiori şi inferiori ; *M* şi *TM* — tuberculii mamilari ; *CO* — chiasma optică. (După Tang, *J. Neurophysiol.*, 1955, *18* : 583 şi Tang şi Ruch, *J. comp. Neurol.*, 1956, *106* : 213).

reflexe de micţiune cu o hiperactivitate extremă [18]. Refrigerarea [6], leziunile în focar la acest nivel sau secţionarea imediat dedesubt, au ca rezultat o cistometrogramă „spinală", adică absenţă completă a micţiunii datorită distrugerii unei zone de facilitare (fig. 545). Reflexul de micţiune este astfel comparabil cu acel al rigidităţii de decerebrare, deşi este fazic, iar rigiditatea, posturală. Pragul scăzut al reflexului de micţiune în preparatul de decerebrare intercolicular㠠(*D.I.* din fig. 545) arată că una din zonele de deasupra acestui nivel are un efect inhibitor. După cum se vede în fig. 548 *(dreapta),* o zonă inhibitoare a fost localizată în mijlocul creierului mijlociu. O secţiune transversală supracolicular㠠ce trece imediat deasupra acestui nivel are ca rezultat un prag care nu diferă cu mult de pragul normal (*D. SUP.*, fig. 545) ; după o secţiune imediat inferioară (intercolicular㠠), se observă o micşorare puternică a pragului. Astfel, pragul aproape normal al decerebrării supracolicular㠠pare să indice un echilibru între un număr ceva mai mare de influenţe rostrale inhibitoare şi excitatoare, precum şi un echilibru între o zonă inhibitoare şi o zonă de facilitare sub acest nivel.

Secţiunea transversală prin hipotalamus (fig. 548) are ca rezultat un prag de micţiune foarte jos, indicînd prin aceasta că a fost suprimată o influenţă inhibitoare puternică, originară din cortex. Zona hipotalamică

posterioară exercită o acțiune de facilitare, deoarece leziunile ei sau o secționare supracoliculară imediat sub ea produce o mărire promptă a pragului.

Experiențele de stimulare contribuie cu informația că cerebelul exercită un efect asupra vezicii, probabil prin una din aceste regiuni, și că regiunile corticale ce influențează vezica sînt situate în girusul cingular și în suprafața orbitară a lobului frontal. Acestea sînt zone excitatoare, zonele corticale inhibitoare nefiind încă demonstrate.

Controlul înalt al reflexului de micțiune este în mod evident cu mult mai complex decît desinhibiția unui reflex spinal, descrisă în literatura clinică [12]. În același timp, el poate fi mai ușor înțeles în termeni neurofiziologici obișnuiți. De fapt, nu există o explicare mai bună a similarității între controlul înalt al reflexelor somatice și al celor autonome decît cea obținută prin compararea reflexului de micțiune cu reflexul miotatic al membrului posterior, după leziuni la diferite nivele ale sistemului nervos. Totuși, anumite diferențe trebuie luate în considerare, de exemplu, nici măduva spinală și nici creierul nu controlează tonusul vezical, care este un fenomen periferic aneural, în timp ce tonusul mușchilor somatici își are originea în întregime în reflexele spinale și în mecanismele suprasegmentare. Mecanismul nervos pentru depozitarea eficientă și pentru expulzia adecvată a urinii constă în arcurile reflexe spinale sacrate, puntea anterioară, creierul mijlociu, hipotalamusul posterior și cortexul cerebral. Mecanismul nervos care determină cînd și unde vor opera aceste mecanisme, problemă de o importanță considerabilă pentru individ, reprezintă contribuția cortexului cerebral.

BIBLIOGRAFIE

1. BARRINGTON F. J. F. — *Brain*, 1921, *44* : 23.
2. BRODY D. A. și QUIGLEY J. P. — *Bull. math. Biophys.*, 1948, *10* : 25.
3. CARPENTER F. G. și ROOT W. S. — *Amer. J. Physiol.*, 1951, *166* : 686.
4. DENNY-BROWN D. și ROBERTSON E. G. — *Brain*, 1933, *56* : 149.
5. DENNY-BROWN D. și ROBERTSON E. G. — *Brain*, 1933, *56* : 397.
6. EAST N. R. — *Supraspinal control of bladder reflexes*, M. A. Thesis, University of Washington, Steattle, 1948.
7. HEIMBURGER R. F., FREEMAN L. W. și WILDE N. J. — *J. Neurosurg.*, 1948, *5* : 154.
8. JACOBSON C. E. — *J. Urol.*, 1945, *53* ; 670.
9. LANGWORTHY O. R., KOLB L. C. și LEWIS L. G. — *Physiology of micturition*, Baltimore, Williams & Wilkins, 1940.
10. MCLELLAN F. C. — *The neurogenic bladder*, Springfield, Ill., Charles C. Thomas, 1939.
11. MUNRO D. — *New Engl. J. Med.*, 1936, *215* : 766.
12. NESBIT R. M. și BAUM W. C. — *Neurology*, 1954, *4* : 190.
13. NESBIT R. M. și LAPIDES J. — *Arch. Surg.*, 1948, *56* : 138.
14. NESBIT R. M., LAPIDES J., VALK W. W., SUTLER M., BERRY R. L., LYONS R. H., CAMPBELL K. N. și MOE G. K. — *J. Urol.*, 1947, *57* : 242.
15. SHERRINGTON C. S. — *Brain*, 1915, *38* : 191.
16. SMITH R. F. și WATSON M. R. — (Observații nepublicate).
17. TANG P. C. — *Brain stem control of micturition and respiration*, Ph. D. Thesis, University of Washington, Seattle, 1953.
18. TANG P. C. — *J. Neurophysiol.*, 1955, *18* : 583.
19. TANG P. C. și RUCH T. C. — *J. comp. Neurol.*, 1956, *106* : 213.
20. TANG P. C. și RUCH T. C. — *Amer. J. Physiol.*, 1955, *181* : 249.
21. VEENEMA R. J., CARPENTER F. G. și ROOT W. S. — *J. Urol.*, 1952, *68* : 237.
22. WINTON F. R. și BAYLISS L. E. — *Human physiology*, Boston, Little, Brown & Co., 1955.

Partea a XI-a

Metabolismul

Capitolul al 48-lea

Metabolismul energetic

John R. Brobeck

Sursele de energie
Căldura
Travaliul
Depozitele de energie

Bilanţul energetic

Calorimetria directă
Calorimetria indirectă
Producerea bioxidului de carbon
Consumul de oxigen
Valoarea calorigenă a oxigenului: coeficientul respirator
Determinarea metabolismului energetic pe baza consumului de oxigen

Factorii care influenţează metabolismul
Volumul corporal
Metabolismul bazal
Creşterea
Alimentaţia
Efortul muscular
Temperatura mediului ambiant
Febra

Termenul de metabolism, care înseamnă „schimb", este utilizat pentru desemnarea schimburilor care au loc în organismele vii în cursul vieţii lor. El poate fi folosit într-un sens atît de larg încît practic să devină sinonim cu totalul reacţiilor chimice şi fizice necesare vieţii. Termenul de metabolism este de asemenea utilizat într-un sens mai restrîns, pentru a desemna reacţiile în care poate fi identificat un anumit tip de substanţă nutritivă sau derivaţii săi, ca în metabolismul glucidic, sau într-un sens şi mai restrîns, pentru discutarea unor compuşi speciali, de exemplu metabolismul glucozei. Ocazional, termenul se poate referi la un subiect ca „metabolismul apei", unde o substanţă pătrunde în corp, trece prin diferitele părţi ale acestuia şi se elimină prin rinichi, piele sau pe o altă cale, fără să sufere vreo modificare reală în timpul procesului. „Schimbul" de apă pare a fi un termen mai indicat pentru acest tip de activitate, astfel încît expresia „metabolismul apei" să fie rezervată pentru reacţiile în care apa participă la

reacţii chimice. Aceasta ar include sinteza H_2O în oxidări precum şi hidroliza, formarea de anhidride şi alte modificări chimice similare.

Alţi doi termeni întîlniţi în discutarea metabolismului sînt anabolismul şi catabolismul; aceştia au semnificaţia de „construcţie" respectiv „descompunere". Anabolismul se referă la reacţiile de sinteză care duc la depozitarea energiei în corp; catabolismul indică descompunerea unui ţesut şi utilizarea energiei depozitate în el. La data la care aceşti doi termeni erau mai larg utilizaţi, esenţa metabolismului substanţelor nutritive nu era atît de bine înţeleasă ca astăzi şi de aceea părea posibilă separarea anabolismului de catabolism. Astăzi însă este clar că această separare este uneori imposibilă, deoarece multe modificări considerate înainte ca anabolice sînt în mod necesar însoţite de modificări catabolice. Sinteza şi depozitarea de lipide pot constitui un exemplu. Cînd grăsimea este formată din glucide şi depozitată în ţesuturile grase, iar anabolismul pare să fie în plină desfăşurare, trebuie să aibă loc în acelaşi timp o reacţie catabolică, pentru a furniza energia necesară pentru sinteză. Aceasta este valabil şi pentru sinteza proteinelor şi, în general, se poate spune că reacţiile anabolice sau sintetice sînt asociate cu reacţiile catabolice, care constituie sursa de energie. Pe măsură ce chimia acestor reacţii este mai bine cunoscută, termenii mai vechi sînt utilizaţi mai puţin frecvent, numele lor fiind înlocuit cu acela al reacţiilor la care ne referim.

Metabolismul energetic reprezintă totalitatea cîştigurilor şi pierderilor de energie care se produc între corp şi mediul ambiant. În fiziologia animală, trebuie să luăm în considerare 4 feluri de energie: chimică, electrică, mecanică şi termică; principiile care reglează corelaţiile lor sînt identice cu cele ale termodinamicii sistemelor fără viaţă. Natura specială a mecanismelor prin care celulele îşi desfăşoară metabolismul impune însă anumite limite transformărilor reciproce ale diferitelor tipuri de energie, care în sistemele fizice pure pot să nu existe. Celulele animale utilizează pentru activitate energia dintr-o singură sursă, şi anume reacţiile chimice, în special acelea în care legăturile care unesc carbonul şi hidrogenul sînt transformate în legături între carbon şi oxigen (CO_2) sau hidrogen şi oxigen (H_2O). Travaliul realizat poate fi mecanic, electric sau chimic, adică de sinteză. Pe lîngă travaliu, o parte din energie apare întotdeauna sub formă de căldură; deoarece cantitatea totală de energie din sistem nu se modifică, cu cît este mai mare producţia relativă de căldură, cu atît este mai mică cantitatea de travaliu care poate fi realizat. În ce priveşte potenţialul travaliului, căldura este pierdută pentru celulă, deoarece celula nu posedă un mecanism capabil să utilizeze energia termică, deci corpul nu este o maşină termică. Relaţia dintre cantitatea de energie chimică eliberată şi cantitatea de căldură produsă reprezintă o măsură a eficienţei sistemului, în sensul că o producere de căldură relativ mai mică înseamnă o eficienţă mai mare. În funcţie de condiţiile şi de tipul de travaliu, mecanismele celulare izolate de corp pot avea eficienţe pînă la 50%, deşi în condiţii normale, cifra este de obicei sub 30%. În multe cazuri toată energia este transformată în căldură, cu un travaliu care nu poate fi determinat.

Sursele de energie. Sursa imediată de energie pentru orice reacţie celulară dată o constituie compuşii „macroergici" sintetizaţi în prealabil şi depozitaţi în interiorul celulei. Alte depozite pot exista în alte celule, de exemplu în ţesutul adipos sau în ficat. Utilizînd aceste rezerve, animalul îşi epuizează resursele de energie pentru a asigura travaliul şi căldura nece-

sară. În cele din urmă, această energie trebuie înlocuită pentru ca animalul să poată supraviețui în stare de sănătate și astfel energia trebuie obținută din surse dinafara corpului. Sursele de energie sînt incluse în hrană sub forma de legături $-\overset{|}{\underset{|}{C}}-H$ capabile de a fi scindate la temperatura, pH și mediul chimic creat de activitățile celulare. Nu toate legăturile $-\overset{|}{\underset{|}{C}}-H$ care există în natură pot fi utilizate de organism; de exemplu cele din uleiurile minerale și derivații lor, deși utile pentru mașini și motoare, sînt inutilizabile în metabolism. Pentru a fi accesibil celulelor animale, carbonul și hidrogenul trebuie să existe în molecule care să aibă configurații similare cu cele ale moleculelor din care este compusă celula. Celulele sînt compuse din proteine, glucide și lipide, iar substanțele nutritive se limitează la aceleași grupe de compuși. În corp, energia din alimente și din substanțele depozitate este utilizată prin aceleași reacții. Cînd produșii de digestie au pătruns în lichidele corpului, ei se amestecă cu compușii similari derivați atît din țesuturile organismului, cît și din substanțele nutritive asimilate în prealabil, formînd împreună un „rezervor" metabolic de energie. Din acest rezervor, celulele utilizează un compus fără a ține seama de originea lui. Scopul alimentației îl constituie deci completarea acestui rezervor metabolic și creșterea cantității totale de energie disponibilă pentru animal.

Căldura. Cea mai mare parte din energia eliberată prin reacții metabolice este transformată în căldură. În condiții de repaus, pe nemîncate, toate schimburile iau forma unei produceri de căldură, iar totalitatea schimburilor poate fi definită ca fiind oxidarea depozitelor de energie în vederea eliberării de căldură. Căldura nu este eliberată ca într-un motor, deoarece reacțiile din corp se desfășoară la o temperatură aproximativ constantă, mult inferioară temperaturii necesare pentru arderea alimentelor la flacără. Oxidările biologice au loc progresiv, în etape, prin transferul de electroni și ioni de hidrogen de la un compus intermediar la altul. La anumite intervale în cursul acestor transferuri energia devine disponibilă pentru travaliu; o parte din energie este de asemenea eliberată sub formă de căldură, a cărei unică funcție pare să fie menținerea unei temperaturi intracelulare favorabile.

În cercetările metabolice, căldura este măsurată prin efectele sale asupra temperaturii unui sistem. Efectul asupra temperaturii unei cantități cunoscute de apă este utilizat ca un standard. Unitatea folosită este *caloria*, definită inițial ca fiind cantitatea de căldură necesară pentru a crește temperatura unui gram de apă de la 14,5° la 15,5°C. O kilocalorie (kcal., kg cal., Calorie sau Cal.) este egală cu 1000 calorii (cal.). Caloria mică sau gram-caloria (15°C) are o valoare de 4,185 jouli absoluți [5]. Pentru majoritatea scopurilor din biologie, a treia zecimală este lipsită de importanță, deoarece măsurătorile nu pot fi făcute cu suficientă exactitate pentru a justifica utilizarea sa. În afară de aceasta, transformarea unităților de căldură din calorii în jouli este neobișnuită în biologie, cu excepția unor anumite domenii specializate ale biochimiei și biofizicii, și este practic necunoscută în medicină. Unii autori cred însă că utilizarea joulilor este preferabilă și Clark [5] scrie: „Să sperăm că biochimiștii și clinicienii vor face tot ce vor putea, în limitele impuse de convenientele imediate, pentru a ajuta această tranziție".

Deşi corpul nu este o maşină termică şi nu arde substanţele nutritive la o flacără, cantitatea de energie eliberată sub formă de căldură, cînd o cantitate dată dintr-o substanţă este oxidată în corp, este exact identică cu cantitatea de energie eliberată cînd materialul este oxidat prin ardere. Etapele intermediare nu sînt importante într-un echilibru termodinamic; numai conţinutul de energie al reactanţilor şi produşilor de reacţie trebuie luat în considerare. Cînd produşii sînt identici — de obicei bioxid de carbon şi apă, atît în interiorul, cît şi în afara corpului — cantitatea de energie care poate fi cedată sub forma de căldură trebuie să fie aceeaşi în cele două condiţii. Acest punct de vedere este important în determinarea metabolismului energetic, deoarece valoarea calorigenă a alimentelor poate fi determinată mai uşor şi mai exact în afara corpului. Procedeul este denumit calorimetrie, iar aparatul utilizat este bomba calorimetrică a lui Bertholet (fig. 549). Determinarea este complicată şi dificilă, deşi principiul este simplu. O cantitate cîntărită dintr-o probă este aşezată pe o sîrmă de platină, într-o atmosferă de oxigen, în interiorul unei camere sau „bombe" metalice. Camera este apoi închisă etanş şi suspendată într-o baie de apă. Un curent electric care trece prin sîrma de platină aprinde proba, provocînd o ardere completă cu formare de H_2O, CO_2 şi, în cazul proteinelor, oxizi de azot, sulf şi fosfor. După ce s-a făcut corecţia pentru înmagazinarea de căldură în diferiţii constituienţi ai calorimetrului, căldura de ardere poate fi calculată pe baza greutăţii apei din baie şi a modificării temperaturii sale. Aplicarea unor corecţii adecvate şi stabilirea caracteristicilor calorimetrului constituie dificultăţile cele mai mari ale metodei. Rezultatele sînt în general mai exacte decît este necesar pentru majoritatea scopurilor în biologie. Fiecare compus are o căldură de ardere specifică, în funcţie de structura sa chimică. Pentru glucoză, această valoare este 3,74, pentru sucroză 3,94, pentru glicogen 4,19 iar pentru amidon 4,18 kcal/g.

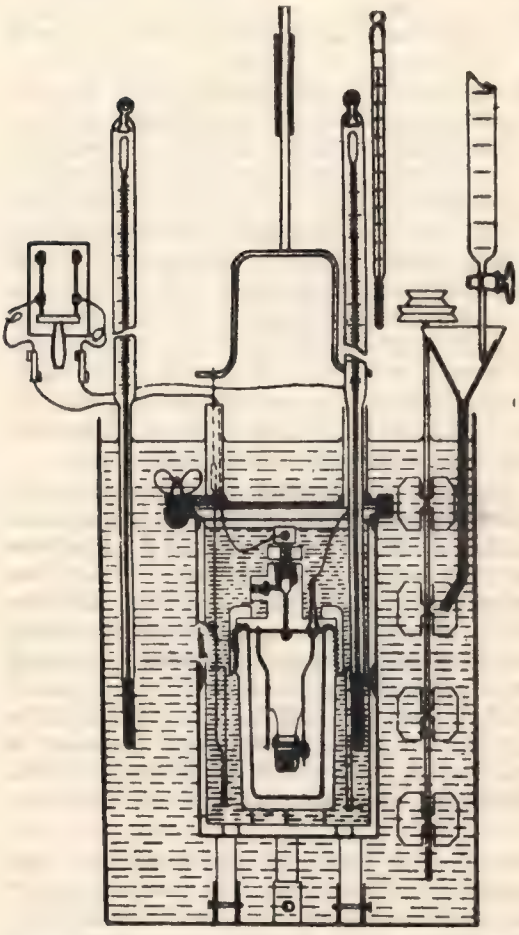


Fig. 549. — Bomba calorimetrică şi calorimetrul elaborat de Richards şi Barry. J. Amer. chem. Soc., 1915, *37* : 993. (Din Clark, *Topics in physical chemistry*, ed. a 2-a, Baltimore, Williams & Wilkins Co., 1952).

La lipide coeficientul diferă în funcţie de acizii graşi care intră în constituţia lor; acidul palmitic eliberează 9,28, acidul stearic 9,55, acidul oleic 9,47 kcal./g. Glicogenul produce 4,31 kcal./g (Clark [5]). Pentru grăsimile animale valoarea medie este de 9,3 kcal./g. Proteinele animale eliberează 5,6 kcal./g în calorimetru, dar în corp numai 4,3 kcal./g, deoarece nu sînt complet oxidate; diferenţa dintre cele două cifre reprezintă valoarea calorigenă a produşilor finali ai metabolismului proteic, în special a ureei şi amoniacului. Majoritatea acestor cifre depăşesc ca exactitate necesităţile măsurătorilor din domeniul metabolismului şi nutriţiei, unde se utilizează deseori valori medii. Frecvent se utilizează valorile 4,1 kcal./g pentru glucidele şi proteinele din corp şi 9,3 kcal./g pentru lipide.

Travaliul. Datorită capacităţii de a utiliza energia chimică pentru a realiza un travaliu, celulele sînt capabile de contracţie, conductibilitate, secreţie, sinteze chimice şi alte manifestări ale vieţii. Lucrul mecanic, produsul dintre forţă şi distanţă, este realizat cînd un obiect este ridicat sau cînd i se imprimă o acceleraţie. Acest travaliu este măsurat în kilogram/metri, dyne/cm, calorii ergi sau jouli. Travaliul chimic este realizat prin sinteza compuşilor care prelucrează energia chimică depozitată; travaliul secretor determină un gradient de concentraţie. Un număr mare din aceste procese, inclusiv sinteza şi secreţia, participă la fenomenul de conducere a unui impuls nervos. Contracţia unei celule musculare, cu dezvoltarea tensiunii sau cu scurtare, sau cu ambele, implică în primul rînd un travaliu chimic, care se poate transforma apoi în travaliu fizic. Activitatea de sinteză şi secretorie sînt, fără îndoială, similare cu cele de mai sus în ceea ce priveşte mecanismele, însă posedăm date puţine asupra lor. Toate formele de travaliu par să necesite formarea în interiorul celulelor a unor anumite clase de compuşi, care includ pirofosfaţii de adenină şi acetilcoenzima A — compuşi conţinînd o legătură anhidrică, care prin hidroliză pune în libertate o cantitate mare de energie. Această legătură a fost denumită „bogată în energie" sau „macroergică" şi pare să reprezinte un mecanism fundamental pentru depozitarea de energie şi utilizarea acesteia în toate tipurile de travaliu [13]. Dispunem însă de puţine date asupra proceselor care leagă acest tip chimic de energie cu alte tipuri de energie.

Ulterior, în acest capitol, vom descrie metodele utilizate pentru stabilirea unui echilibru al metabolismului energetic şi va trebui să precizăm dacă travaliul este realizat la fiecare contracţie musculară, în fiecare sinteză şi în cursul fiecărei secreţii. La aceasta este uneori greu de răspuns. Cînd o persoană ridică un obiect şi-l plasează pe o poliţă, ea efectuează un travaliu proporţional cu greutatea obiectului şi cu înălţimea la care îl ridică; poliţa însă nu execută nici un fel de travaliu pentru susţinerea greutăţii. Rezultă că, dacă persoana ar susţine acest obiect în locul poliţei, ea nu ar mai executa un travaliu în continuare atît timp cît efectuează acest efort. Energia consumată de muşchii săi după ridicarea iniţială nu este recuperabilă sub formă de travaliu; ea este în totalitate transformată în căldură în interiorul corpului.

Dacă un individ ridică mai multe obiecte unul după altul şi le plasează pe poliţă, travaliul realizat de el creşte pe măsură ce sporeşte greutatea care se sprijină pe poliţă. Dacă individul ridică un singur obiect de 10 ori, travaliul realizat de el de fiecare dată nu este mai mare decît dacă ar ridica obiectul o singură dată; totuşi, consumul său total de energie şi producerea de căldură vor reflecta surplusul de ridicări. Funcţionarea corpului ome-

nesc poate fi aproape identică în cele două situații, în ciuda și cu excepția diferenței de volum a travaliului real. Din cauza acestei asemănări, fiziologia muncii este deseori studiată în laboratoare în condiții în care un fizician ar considera că nu se execută nici un travaliu. Un fiziolog știe că, în limitele de exactitate ale măsurătorilor sale, nu are importanță dacă se ridică 10 obiecte pe o poliță sau dacă se ridică același obiect de 10 ori; consumul de energie va fi aproximativ același în cele două experiențe. (Dacă fiziologul dorește să evite eroarea datorită readucerii obiectului pe podea de 9 ori, altcineva poate face aceasta în locul său. Acest exces de exactitate nu va modifica însă cantitatea totală de travaliu fizic efectuat). Pe scurt, fiziologii își permit anumite libertăți în calcularea debitului de travaliu, dar aceste libertăți se bazează pe faptul demonstrat că mașina omenească funcționează în același mod cînd execută un travaliu sau cînd pretinde numai că-l execută.

Acest principiu se aplică și în activitatea de secreție, de sinteză și de conducere. Travaliul executat de stomac în secretarea acidului clorhidric poate fi calculat dacă cunoaștem cantitatea totală de acid secretat și gradientul de concentrație a ionilor de hidrogen și ionilor de clor. Acest travaliu nu apare însă ca atare în metabolismul energetic total al organismului, deoarece acidul din stomac este neutralizat de secrețiile din pancreas și duoden, energia concentrațiilor mari de acid apărînd sub formă de căldură în cursul neutralizării. Astfel se petrec lucrurile în cazul activității cardiace, deseori determinată ca fiind produsul dintre debitul cardiac și gradientul de presiune dintre aortă și atriul drept: inima luată singură în considerare realizează un travaliu dar acesta este transformat în căldură pentru a face față frecării atunci cînd sîngele curge prin restul aparatului circulator. După trecerea unui impuls nervos, o fibră realizează un travaliu, probabil pentru restabilirea unui gradient de concentrație pentru sodiu și potasiu; menținerea acestui gradient în stare de repaus nu reprezintă însă un adaus la totalul travaliului realizat de fibră, deoarece este similară activității omului care susține o greutate ridicată de el mai înainte. De aici reiese că, în cazul oricărei măsurători a travaliului, este esențial să definim sistemul în curs de studiere. În restul acestui capitol, vom privi corpul ca un tot, fără să ne referim la procesele intermediare sau la diferențele de nivel energetic existente între diversele organe sau țesuturi.

Depozitele de energie. Semnificația depozitelor de energie ca un factor în metabolismul energetic variază în funcție de vîrstă, sex și starea metabolică a individului, precum și în raport cu starea de nutriție, activitatea și temperatura mediului ambiant. Un copil care este în creștere înmagazinează energie; la un adult care prezintă o creștere în greutate există de asemenea un bilanț energetic pozitiv. Creșterea în greutate se produce prin depozitarea compușilor sintetizați în corp din diferitele alimente și reprezintă deci un travaliu chimic. Ca și lucrul mecanic, acest travaliu chimic este mai mult sau mai puțin ineficient și este însoțit de eliberare de energie sub formă de căldură. Eficiența variază probabil de la un tip de sinteză la altul, deși nu dispunem de date pentru comparații detaliate. Se consideră că sinteza proteinelor este realizată cu eficiență de aproximativ 45% [14]. Corpul posedă anumite rezerve energetice, de exemplu grăsimea care asigură energie celulelor din tot corpul; de asemenea, corpul posedă tipurile cele mai specializate de rezerve depozitate pentru a fi utilizate de celule. Glicogenul muscular, fosfocreatina și adenozintrifosfatul sînt exemple

în acest sens, ca şi toţi compuşii conţinînd legăturile macroergice menţionate mai sus. Iniţial trebuie adăugată energie la sistem, pentru a sintetiza aceste legături, iar ulterior o mare parte din această energie poate fi recuperată prin activitatea celulară.

Prima lege a termodinamicii, care descrie constanţa cantităţii totale de energie dintr-un sistem sugerează că între cele 4 variabile ale metabolismului energetic trebuie să existe o relaţie simplă, şi anume :

Ingerarea de alimente = pierdere de căldură + travaliu + depozitare de energie

unde depozitarea are un semn negativ cînd rezervele au fost utilizate. Dacă ingestia de hrană depăşeşte pierderea de căldură şi travaliul, energia suplimentară este depozitată în corp ; energia se pierde din depozitele energetice dacă ingestia de hrană este mai mică decît pierderea de căldură + travaliul. Deoarece această relaţie este astăzi incontestabilă, este bine să reamintim că acum aproximativ 60 de ani exista o oarecare incertitudine cu privire la această ecuaţie şi la faptul dacă sistemele vii utilizează energia în mod diferit de celelalte sisteme fizice şi chimice. Rubner, în 1894, a demonstrat că valoarea energetică a amestecului metabolic este egală cu producerea totală de căldură a unui animal în repaus, pe nemîncate, după cum stabileşte această ecuaţie [19]. Cu ajutorul acestei ecuaţii putem studia *bilanţul energetic*, ca şi metabolismul energetic, dacă 3 din cele 4 variabile ale ecuaţiei pot fi măsurate. Uneori acest lucru nu este posibil şi atunci pare să fie mai util să reducem una sau mai multe variabile la zero şi să le omitem la stabilirea bilanţului. În partea care urmează descriem experienţele în care s-a procedat astfel ; de asemenea este discutată semnificaţia măsurătorilor făcute. O sursă bună pentru detalii suplimentare asupra acestui subiect este monografia de bioenergetică a lui Brody [3].

Bilanţul energetic

Una din metodele frecvent utilizate pentru studiul bilanţului energetic constă în observarea subiectului de experienţă în stare de repaus şi pe nemîncate. Ingestia de hrană şi travaliul pot să nu fie luate în considerare, pierderea de căldură rămînînd singura formă de consum energetic, iar depozitarea negativă de energie singura sursă. Pentru a realiza această situaţie, persoanele care sînt supuse studiului sînt rugate să vină la laboratorul de experienţă dimineaţa, fără să fi mîncat nimic de la cina din seara precedentă ; aceşti subiecţi sînt rugaţi apoi să rămînă în clinostatism pînă la stabilirea stării lor metabolice, după care pot fi măsurate fie pierderea lor de energie sub formă de căldură, fie echivalentul energetic al ţesuturilor utilizate pentru a asigura această energie. În practica clinică, aceste două valori sînt stabilite printr-o a treia măsură, şi anume consumul de O_2, care este transformat în căldură, prin utilizarea anumitor constante determinate în prealabil în experienţe mai complete. Fiecare din aceste determinări — producerea de căldură, consumul de O_2 şi consumul energetic din rezervele corpului — va fi discutată pe scurt.

Calorimetria directă. Producţia totală de căldură a unui subiect uman sau a unui animal de experienţă poate fi determinată prin înregistrarea modificării de temperatură a unei cantităţi cunoscute de apă utilizată pentru

absorbția căldurii. Rezultatele sînt obținute în calorii, ca în bomba calorimetrică. În practică însă, acest procedeu este atît de dificil și necesită atît de mult timp, încît este astăzi rareori utilizat. Trebuie să avem posibilitatea de a măsura sau controla orice cale pe care se poate pierde căldura — în aerul înconjurător, față de alte obiecte fizice și în apa care se evaporează — precum și de a decela rezervele de căldură pozitive sau negative, adică modificarea de temperatură care are loc în subiect sau în aparat. În tot timpul

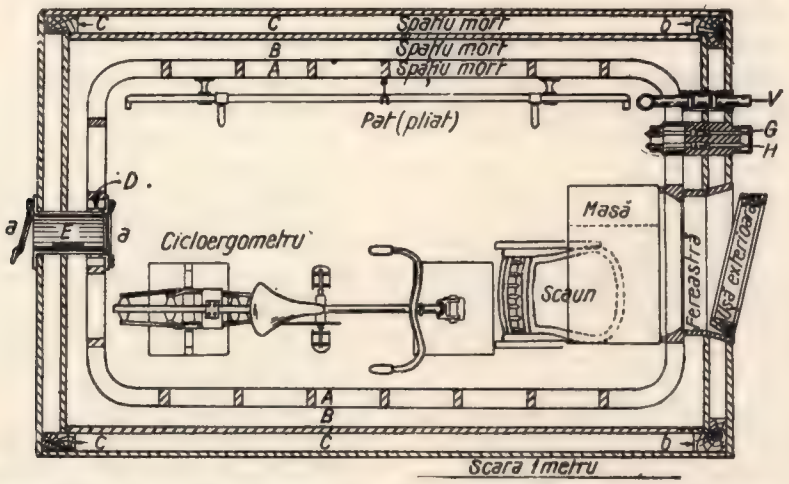


Fig. 550. — Secțiune orizontală a calorimetrului respirator. Porțiunile hașurate sînt de lemn. *A* — spațiul mort dintre pereții de cupru și zinc; *B* — spațiul mort dintre peretele de zinc și peretele interior de lemn; *C* — spațiul mort dintre pereții de lemn interiori și exteriori; *D* — îmbrăcăminte pneumatică, izolată de aer și căldură; *E* — deschizătura tubului pentru hrană; *a*, *a*, uși etanșe (sticlă); *G* — apa care pătrunde pentru absorbția de căldură; *H* — apa care iese; *V* — curent de aer pentru ventilație. (Din Atwater și Benedict).

experienței, subiectul se află în stare de repaus într-o cameră izolată termic sau o boxă, un calorimetru (fig. 550). Camera este prevăzută cu tuburi prin care apa poate circula de la exterior; un fluxmetru măsoară viteza de circulație în timp ce termometre sau termocupluri indică temperatura apei care pătrunde și iese din cameră. Se creează de asemenea posibilitatea de circulație a aerului și de măsurare a vitezei de circulație, a modificării de temperatură și a cantității de vapori de apă recoltați de pe pielea și membranele respiratorii ale subiectului. Această ultimă măsurătoare este importantă, deoarece apa absoarbe 0,58 kcal./g cînd trece din starea lichidă în stare de vapori, la 33°C. Căldura produsă de subiect poate fi transmisă apei circulante sau curentului de aer, inclusiv vaporilor de apă, sau căldura poate fi depozitată în obiectele din cameră, inclusiv în subiect; nu se va produce însă depozitarea de căldură dacă viteza de curgere și temperatura apei circulante sînt adaptate la viteza producerii de căldură. Producția totală de căldură a subiectului va fi atunci egală cu pierderea sa de căldură, care poate fi calculată din măsurătorile efectuate asupra curentului de apă și aer. Cu ajutorul metodei calorimetriei directe, Harris și Benedict au stabilit

că producţia totală de căldură a unui subiect de sex masculin în repaus, pe nemîncate, este de aproximativ 1 600 kcal./zi. Aplicarea metodei nu se limitează însă la starea de repaus şi de post, iar producţia totală de căldură poate fi determinată în orice condiţii de alimentaţie, activitate şi temperatură a mediului înconjurător.

Mai recent au fost elaborate metode mai simple de calorimetrie directă cu ajutorul tehnicilor electrice şi electronice. Una dintre acestea utilizează două camere identice, o cameră conţinînd animalul de experienţă, iar cealaltă un radiator electric. Termocupluri plasate în locuri simetrice în pereţii ambelor camere sînt conectaţi prin circuite de control, astfel încît cantitatea de curent furnizată elementului de încălzire este reglată prin gradientul dintre cele două camere. Dacă în camera în care este plasat animalul temperatura se răceşte comparativ cu cealaltă cameră, intensitatea curentului scade automat ; dacă această cameră este mai caldă, intensitatea curentului creşte. Printr-o reglare adecvată, cantităţile de căldură eliberate în cele două camere pot fi echilibrate perfect, ceea ce are ca rezultat faptul că înregistrarea fluxului de curent şi a tensiunii prin unitatea de încălzire reprezintă o înregistrare a producţiei de căldură a animalului în decursul acestui interval. (Desigur că trebuie făcută o corecţie pentru depozitarea de căldură).

O altă metodă utilizează termocupluri pentru măsurarea gradientului de temperatură între două boxe, dintre care una se găseşte în interiorul celeilalte, cu un animal în centru (fig. 551). Viteza transportului de căldură de la o boxă la alta este egală cu gradientul termic, înmulţit cu o constantă care este în funcţie de materialul din boxe, de distanţa la care se găsesc una de alta, de substanţa dintre ele, de dimensiunea lor etc. Constanta este determinată empiric, prin arderea în interiorul calorimetrului a unei cantităţi determinate dintr-o substanţă cu o căldură de ardere cunoscută, în timp ce gradientul termic care rezultă se înregistrează. O dată determinată această constantă ea poate fi utilizată pentru calcularea unei viteze necunoscute de producere de căldură, pe baza gradientului termic care s-a creat. Şi mai adecvat este un calorimetru în care, ca strat separator între cele două dispozitive de termocupluri se folosesc fibre de sticlă. Un calorimetru de acest tip, elaborat recent pentru cercetările pe maimuţe sau cîini, ne permite să evaluăm producerea de căldură la intervale scurte de numai 15 minute [11].

Calorimetria indirectă. Energia eliberată în interiorul corpului poate fi calculată şi pe baza vitezei de eliminare a produşilor finali de oxidare. Sînt luate în considerare trei tipuri de produşi finali : bioxidul de carbon, apa şi compuşii cu conţinut de azot (în special ureea) derivaţi din proteine. Cantitatea mică de apă produsă este însă greu de identificat. De aceea se recurge la o măsurătoare mai adecvată, şi anume la evaluarea consumului de oxigen. Compoziţia şi cantitatea fiecărui tip de compus din amestecul metabolic pot fi determinate prin măsurarea introducerii de oxigen, debitul de CO_2 şi excreţiei de azot.

Debitul de azot este determinat prin analiza urinii, deoarece în mod practic tot azotul care provine din oxidarea proteinelor este eliminat din corp prin rinichi. Analiza chimică a proteinelor arată că ele reprezintă aproximativ 16% azot ; azotul urinar înmulţit cu 6,22 ne indică greutatea proteinei utilizată în intervalul necesar pentru proba de urină. Din această cantitate, caloriile derivate din proteine se obţin prin înmulţirea cu 4,3 kcal./g proteină (o cifră puţin mai mare decît cea utilizată în dietetică) ; cantităţile de

O_2 utilizate şi cantităţile de bioxid de carbon formate în cadrul metabolismului proteic sînt calculate din greutăţile combinate, cu folosirea formulei empirice pentru o proteină tipică într-o ecuaţie în care prin oxidare rezultă bioxid de carbon, apă şi uree. Dacă subiectul este în stare de repaus şi pe nemîncate, toată energia din proteine ar trebui să se transforme în căldură. Mai rămîne de rezolvat problema evaluării nivelului metabolismului glucidic

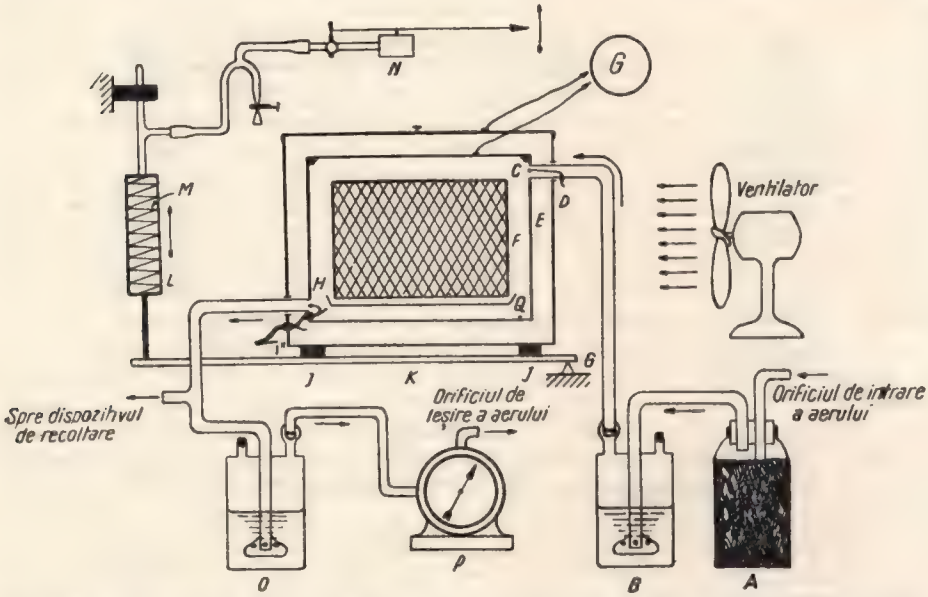


Fig. 551. — Calorimetru de radiaţie, cu un aparat pentru studierea schimbului de gaze respiratorii şi pentru înregistrarea activităţii. A — recipient cu calce sodată; *B* — vas cu H_2SO_4; *T* — termocuplul din orificiul de intrare a aerului; *D* — învelişul exterior al calorimetrului; *E* — învelişul interior; *F* — cuşcă de sîrmă pentru animal; *G* — punctul de sprijin pentru dispozitivul de înregistrare a activităţii; *H* — termocuplul din orificiul de ieşire a aerului; *I*, *I'*, *I''* — conductori de termocuplu de la animal, învelişul interior şi învelişul exterior; *J* — izolatori de cauciuc; *K* — platforma de activitate; *L* — tub de cauciuc; *M* — resort în spirală; *N* — tambur pentru dispozitivul de înregistrare a activităţii; *O* — vas cu H_2SO_4; *P* — fluxmetru pentru aer. (Din Prouty şi colab., *Rev. Sci. Instrum.*, 1949, *20*: 357).

şi lipidic. Acestea sînt determinate pe baza schimburilor respiratorii totale de O_2 şi CO_2, minus cantităţile calculate de O_2 şi CO_2 asociate cu metabolismul proteic. Există mai multe metode de măsurare a vitezelor cu care se produc schimburile acestor gaze; majoritatea acestor metode au fost revizuite de Du Bois [8], Comroe [6], Lilly [12] şi Carlson [4].

Producerea bioxidului de carbon. Cantitatea de bioxid de carbon eliminată este de multe ori determinată prin trecerea amestecului de gaz expirat prin tuburi sau camere conţinînd substanţe chimice care se combină cu acest gaz special. În mod frecvent se utilizează „calcea sodată". Cantitatea de bioxid de carbon absorbită este determinată pe baza creşterii în greutate a absorbantului, dacă acesta este o substanţă solidă (după aplicarea corecţiei pentru pierderea de apă în cursul reacţiei), sau dacă se utili-

zează o soluție absorbantă, prin adăugarea de acid la amestec și măsurarea volumului gazului format. Alte metode utilizează analiza chimică a gazului expirat pentru a determina compoziția sa procentuală; volumul său pe unitatea de timp este măsurat după colectarea într-un spirometru sau într-un sac Douglas. Produsul (volum/timp) × (procent/100) reprezintă cantitatea totală de bioxid de carbon eliminată în cursul perioadei de colectare. (Concentrația oxigenului poate fi măsurată concomitent cu analiza conținutului în CO_2 și, pe baza celor două valori obținute, putem determina consumul de O_2, așa cum vom arăta mai jos). Și alte principii sînt utilizate în metodele cu circuit continuu; aici este, de asemenea, măsurat volumul gazului expirat, dar în mod continuu, ca un flux, cu ajutorul unui instrument similar cu apometrul. Concentrația CO_2 poate fi înregistrată simultan prin utilizarea uneia din proprietățile fizice ale gazului, ca absorbția lui de către razele infraroșii, conductibilitatea electrică, refracția luminii sau conductibilitatea termică. În unele cazuri se folosește în acest scop spectroscopia de masă. Instrumentele necesare pentru aceste metode sînt mai costisitoare decît cele utilizate în tehnicile mai vechi, dar ele pot fi mai exacte, sînt de obicei mai adecvate și permit o înregistrare continuă, care nu poate fi realizată prin alte procedee.

Consumul de oxigen. Consumul de O_2 poate fi determinat prin patru tehnici dintre care trei pot fi aplicate subiecților umani. Cea de a patra este rezervată pentru studii pe animale mici.

1. În cazul utilizării aparatului Benedict-Roth sau a aparatului Krogh, subiectul inspiră și expiră într-un sistem care include un spirometru („cameră respiratorie" — fig. 552). Cantitatea de O_2 utilizată poate fi calculată fie pe baza volumului modificat al spirometrului, fie prin măsurarea cantității de O_2 care trebuie adăugată pentru restabilirea volumului inițial al sistemului. Astăzi se folosește prima modalitate de măsurare. În calorimetrul respirator Atwater-Rosa-Benedict, un cilindru de oxigen este cîntărit înainte și după restabilirea volumului inițial al sistemului.

2. În cazul folosirii unui spirometru sau a unui sac Douglas, consumul de O_2 poate fi determinat simultan cu analiza de CO_2 descrisă mai sus. Tot gazul eliminat este colectat pentru o anumită perioadă și apoi analizat în vederea determinării concentrației sale în oxigen, azot și bioxid de carbon. Deoarece azotul este un gaz pasiv în respirație, cantitatea totală de azot din sac trebuie să fie egală cu azotul din aerul inspirat. Pe baza volumului de aer expirat și a conținutului său în azot putem calcula aritmetic volumul de aer inspirat. Cantitatea de oxigen din aerul inspirat poate fi apoi calculată prin înmulțirea volumului cu concentrația; scăzînd cantitatea de oxigen din aerul expirat, obținem consumul de oxigen al subiectului.

3. Consumul de oxigen poate fi înregistrat prin analiza continuă a aerului expirat și prin măsurarea vitezei sale de eliminare. Teoretic, pot fi determinate concentrațiile de CO_2 și O_2, iar calcularea consumului de oxigen poate fi efectuată ca la punctul 2 de mai sus. O exactitate suficientă pentru majoritatea scopurilor poate fi obținută la analiza oxigenului și măsurarea volumului, dacă subiectul respiră aer din cameră [4]. Concentrația de O_2 este determinată de obicei prin procedeul Pauling [17], care măsoară efectul paramagnetic al oxigenului la trecerea sa printr-un analizor. Cei familiarizați cu principiul de manipulare a spectrometrului de masă își pot da seama că acesta poate fi folosit și la determinarea concentrației de O_2 sau a concentrației oricărui gaz dintr-un amestec.

4. Consumul de oxigen la animalele mici poate fi determinat gravimetric într-un aparat elaborat de Haldane. Animalul este plasat într-o cameră prin care trece un curent de aer uscat, fără bioxid de carbon. Pe măsură ce aerul iese din această cameră, el este trecut prin diverse substanţe chimice, care îndepărtează bioxidul de carbon şi apa adăugată de animal. Camera (care conţine animalul) şi tuburile de absorbţie a bioxidului

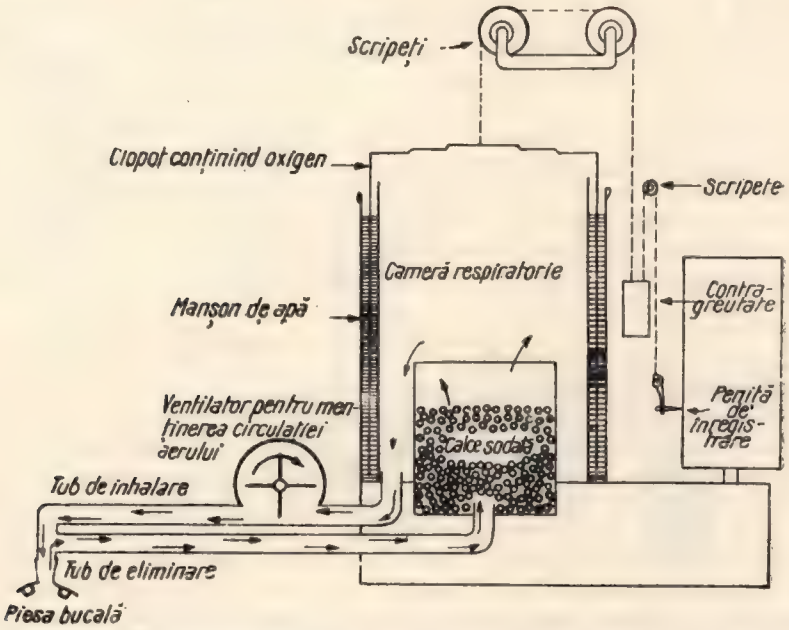


Fig. 552. — Aparatul Sanborn (aparatul Benedict modificat) *pentru determinarea directă a consumului uman de oxigen.*

de carbon şi a apei sînt cîntărite la începutul experienţei şi apoi din nou la sfîrşitul acesteia. Este evident că sistemul ca un întreg nu poate cîştiga în greutate numai prin procesul de utilizare a oxigenului în plămîn — oxigen care în cele din urmă se combină cu carbonul şi hidrogenul pentru a forma bioxidul de carbon şi apa absorbite din aerul care este eliminat. Deci, consumul de oxigen este egal cu greutatea finală a animalului + CO_2 + H_2O minus greutatea iniţială a animalului. În acest mod, consumul de O_2 este determinat fără să cunoaştem nici volumul de aer care intră şi nici volumul de aer care iese, cu condiţia ca nici CO_2, nici H_2O să nu pătrundă sau să iasă din sistemul luat ca un întreg.

Valoarea calorigenă a oxigenului : coeficientul respirator. Oxigenul reacţionează cu glucidele, proteinele sau lipidele în anumite proporţii, cu formarea unei cantităţi definite de bioxid de carbon şi apă. În oxidarea glucozei, relaţiile dintre cele patru substanţe sînt exprimate prin ecuaţia :

$$C_6H_{12}O_6 + 6O_2 \longrightarrow 6CO_2 + 6H_2O$$

O moleculă-gram de glucoză (180 g) se combină cu 6 molecule-gram de oxigen (192 g) pentru a forma 264 g CO_2 şi 108 g apă. Oxigenul şi bioxidul de carbon au, fiecare, un volum de aproximativ 22,4 × 6 sau 134,4 litri; de aceea, un gram de glucoză reacţionează cu 134,4 ÷ 180, sau 0,75 litri de oxigen, pentru a forma un volum egal de bioxid de carbon. Deoarece reacţia eliberează 3,74 kcal. căldură, rezultă că 1 litru de oxigen este echivalent cu 3,74 ÷ 0,75, sau cu 5 kcal. căldură cînd glucoza este oxidată. Un gram de amidon sau glicogen pune în libertate o cantitate ceva mai mare de căldură decît un gram de glucoză, dar totodată oxidarea amidonului sau glicogenului necesită proporţional mai mult oxigen; în consecinţă, valoarea calorigenă a oxigenului rămîne de aproximativ 5 kcal./litru pentru oxidarea oricărui glucid.

Un calcul similar poate fi făcut pentru reacţia în care este oxidată o grăsime tipică, glicerida acizilor oleic, palmitic şi stearic; astfel:

$$\begin{matrix} C_{15}H_{31}COO\diagdown \\ C_{17}H_{35}COO-C_3H_5 \\ C_{17}H_{33}COO\diagup \end{matrix} + 78\ O_2 \longrightarrow 55CO_2 + 52H_2O$$

Aici o moleculă-gram de grăsime (860 g) se combină cu 22,4 × 78 sau 1742,2 l oxigen, pentru a forma 22,4 × 55, sau 1232,0 l bioxid de carbon de aceea 1 gram se combină cu 1 747,2 ÷ 860, sau 2,03 l de oxigen, pentru a forma 1,43 l de bioxid de carbon, punînd în libertate 9,5 kcal. de căldură; sau 1 litru de oxigen este echivalentul a 9,5 ÷ 2,03, sau 4,7 kcal., cînd această grăsime este oxidată.

Deşi un calcul similar pentru oxidarea proteinelor este mai dificil din cauza structurii lor chimice mai complexe, se consideră că aproximativ 0,97 l de oxigen sînt necesari pentru 1 gram de proteină, cu formarea a 0,78 l CO_2 şi punerea în libertate a 4,3 kcal. căldură; sau 1 litru de oxigen este echivalent cu 4,5 kcal., cînd proteina este oxidată. Dacă se compară rezultatele calculelor incluse în ultimele trei paragrafe se observă că raportul dintre bioxidul de carbon şi oxigen diferă pentru cele trei grupe de principii alimentare. Acest raport este denumit *coeficientul respirator* şi poate fi exprimat astfel:

$$\frac{\text{Vol. } CO_2}{\text{Vol. } O_2} = \text{C.R.}$$

Coeficientul respirator este pentru glucide întotdeauna 1,0, pentru lipide aproximativ 0,70, iar pentru proteine aproximativ 0,80. Tabelul 30 sintetizează aceste date.

Tabelul 30

	Glucide	*Lipide animale*	*Proteine animale*
Calorii pe gram	3,7—4,3	9,5	4,3
Litri de CO_2 pe gram	0,75—0,83	1,43	0,78
Litri de O_2 pe gram	0,75—0,83	2,03	0,97
Coeficient respirator	1,00	0,70—0,71	0,80—0,82
Valoarea calorigenă a unui litru de O_2	5,0 kcal.	4,7 kcal.	4,5 kcal.

Deoarece coeficientul respirator (C.R.) se bazează numai pe viteza schimburilor gazelor respiratorii, el poate fi influenţat de alţi factori decît cei examinaţi pînă acum (fig. 553). Astfel, o tulburare a transportului de CO_2, aşa cum se produce în acidoză sau în hiperventilaţie, diminuează foarte rapid semnificaţia metabolică a coeficientului respirator, deoarece cantitatea de CO_2 eliberată în plămîn este determinată în mai mare măsură de gravitatea dereglării

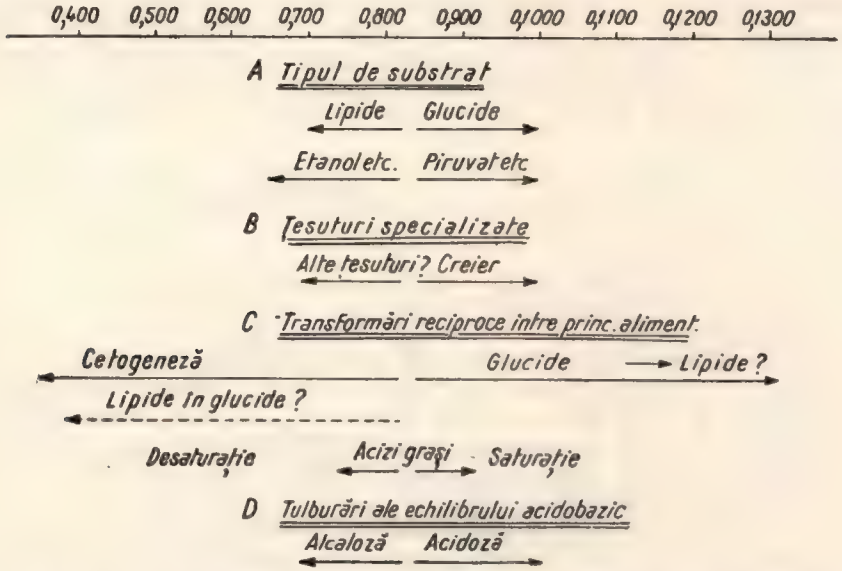


Fig. 553. — Reprezentare schematică a factorilor care influenţează coeficientul respirator. (Tepperman, nepublicat).

respiratorii decît de compoziţia amestecului metabolic. Transformările reciproce ale principiilor alimentare influenţează în mod asemănător coeficientul respirator, la fel ca şi alte reacţii ale metabolismului intermediar, în special cetogeneza. În ciuda posibilităţii de a fi influenţat de oricare sau de toţi aceşti factori, coeficientul respirator este util în determinarea compoziţiei amestecului metabolic, dacă măsurătorile pe care se bazează sînt făcute în condiţii bine controlate.

Cînd consumul de oxigen, producerea de bioxid de carbon şi excreţia de azot ale unui individ sînt cunoscute, compoziţia amestecului metabolic poate fi determinată în modul următor : excreţia de azot se înmulţeşte cu 6,25 pentru a da numărul de grame de proteine oxidate ; acest număr, la rîndul său, se înmulţeşte cu 0,97 pentru a da volumul de oxigen, sau cu 0,78 pentru a da volumul de bioxid de carbon inclus în catabolismul proteic. Oxigenul şi bioxidul de carbon din metabolismul proteic sînt apoi scăzute din schimbul respirator total, pentru a afla cantităţile de oxigen şi bioxid de carbon asociate cu utilizarea glucidelor şi lipidelor. Cu alte cuvinte, consumul total de oxigen minus oxigenul utilizat în oxidarea proteinelor este egal, cu consumul de oxigen neproteic, iar producerea de bioxid de carbon poate fi calculată printr-un procedeu similar. Din aceste două valori putem obţine *coeficientul respirator neproteic*, care exprimă relaţia dintre bioxidul

de carbon şi oxigenul produs şi cel utilizat în oxidarea lipidelor şi glucidelor. Analiza matematică a coeficientului respirator neproteic va arăta cantitatea de lipide şi glucide utilizate. De exemplu, dacă coeficientul respirator neproteic este de aproximativ 0,70, aceasta înseamnă că numai lipidele au fost supuse arderii, în timp ce, dacă valoarea se apropie de 1, aceasta sugerează că a avut loc numai oxidarea glucidelor. Aceste corelaţii au fost exprimate grafic în fig. 554, astfel încît procentul de oxigen utilizat în catabolismul glucidic poate fi citit pe abscisă. Pe baza acestui procent şi a consumului total de oxigen neproteic poate fi calculat volumul de oxigen utilizat, fie în catabolismul glucidelor, fie în acela al lipidelor, iar căldura provenită din fiecare poate fi determinată prin înmulţirea volumului de oxigen cu valoarea calorigenă a oxigenului pentru acest tip de compus. Suma celor două cantităţi de căldură obţinute în felul acesta plus căldura provenită din oxidarea proteinelor (vezi mai sus) reprezintă producerea totală de căldură, aşa cum a fost determinată indirect prin măsurarea metabolismului respirator şi a excreţiei de azot. Procedeul în ansamblul său este denumit „calorimetrie indirectă".

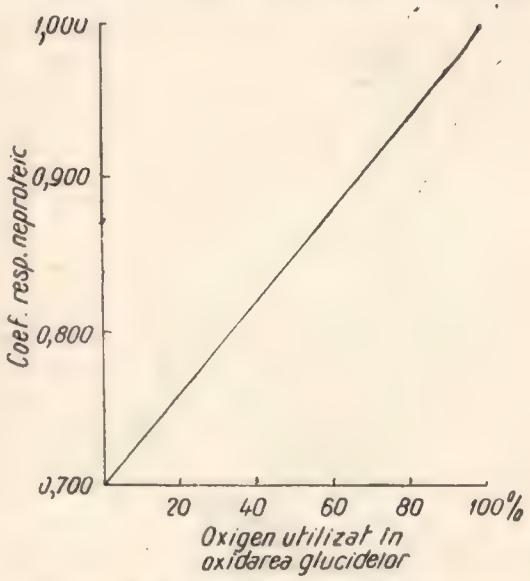


Fig. 554. — Corelaţia liniară dintre coeficientul respirator neproteic şi procentul consumului de oxigen neproteic care este utilizat în oxidarea glucidelor.

Determinarea metabolismului energetic pe baza consumului de oxigen. Metoda calorimetriei indirecte a avut marele merit de a fi dovedit că sistemele vii sînt supuse legilor termodinamicii şi de a confirma importanţa proteinelor ca o sursă de energie. Cînd medicii au început să se intereseze de viteza de metabolizare ca o probă de disfuncţie tiroidiană, măsurătoarea a început să fie simplificată. Du Bois şi alţii au constatat că, în condiţii standard de repaus şi pe nemîncate, coeficientul respirator este de aproximativ 0,82, iar valoarea calorigenă a oxigenului de 4,825 kcal./litru[8]. Cu ajutorul acestor cifre, viteza de metabolizare este astăzi de obicei calculată numai pe baza consumului de oxigen. În acest procedeu, energia obţinută prin oxidarea proteinelor este presupusă ca fiind aproximativ 1/8 din producţia totală de căldură a unui subiect în repaus, pe nemîncate. Weir[20] a făcut un pas înainte, sugerînd că valoarea calorigenă a aerului poate fi utilizată ca o constantă, măsurîndu-i-se numai volumul. Punctul de vedere pe care el îşi bazează sugestia este interesant pentru cei care se preocupă de prelucrarea cantitativă a datelor biologice.

În rezumat, consumul total de energie poate fi măsurat prin tehnica calorimetriei indirecte, în condiţii în care toată energia este transfor-

mată în căldură, deoarece subiectul nu efectuează nici un travaliu şi nu realizează nici o depozitare de energie. Cantitatea de energie consumată sub formă de căldură poate fi stabilită prin metoda calorimetriei indirecte, în care cantitatea şi compoziţia amestecului metabolic sînt determinate pe baza consumului de oxigen, a producerii de bioxid de carbon şi a excreţiei

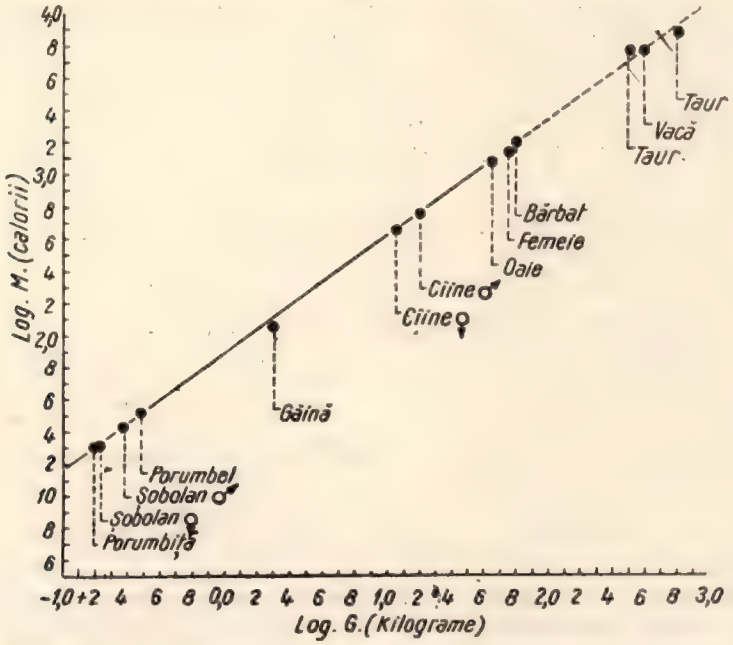


Fig. 555. — Logaritmul metabolismului/logaritmul greutăţii corporale. (După Kleiber *Hilgardia*, 1932, *6*: 315).

urinare de azot. Rezultatele calorimetriei indirecte pot fi exprimate în calorii, deoarece valorile calorigene ale glucidelor, lipidelor şi proteinelor au fost determinate experimental. Interpretarea acestor rezultate se bazează pe teoria chimică a greutăţilor combinate.

Factorii care influenţează metabolismul. *Volumul corporal*[9, 10]. Cu cît dimensiunile corpului unui individ sînt mai mari, cu atît este mai intens schimbul energetic; animalele mari mănîncă mai mult şi pot realiza un travaliu mai intens decît cele mici, iar producţia lor de căldură este mai mare, chiar cînd sînt în repaus. Creşterea metabolismului energetic nu este însă direct proporţională cu greutatea lor corporală, nici cu vreun alt criteriu care ţine de dimensiunile corporale, deoarece relaţia dintre cele două variabile este o relaţie exponenţială [10]. O relaţie liniară poate fi obţinută prin raportarea logaritmului greutăţii la logaritmul producţiei de căldură (fig. 555), sau prin raportarea vitezei de metabolizare la funcţia de forţă a greutăţii corpului, de exemplu 2/3 sau 3/4 din forţa greutăţii. Cercetătorii utilizează de obicei unul din aceşti exponenţi la prezentarea datelor lor, sau înregistrează atît viteza de metabolizare, cît şi greutatea animalului, astfel încît cititorul să poată stabili tipul de corelaţie dorit.

În laboratoarele medicale, situaţia este, din păcate, complicată de tradiţia după care intensitatea metabolismului ar trebui să fie proporţională cu suprafaţa. Aceasta este o idee veche, bazată pe concepţia că, deoarece toate animalele homeoterme au aproximativ aceeaşi temperatură a corpului şi deoarece pierderea de căldură are loc în special la nivelul regiunilor de suprafaţă ale corpului, animalele produc căldură proporţional cu viteza de pierdere, adică proporţional cu suprafaţa lor corporală. Una din primele dificultăţi a constituit-o măsurarea suprafeţei unui obiect cu formă neregulată, aşa cum este corpul omenesc. DuBois şi DuBois [7] au rezolvat în cele din urmă această problemă prin acoperirea suprafeţei cutanate cu coli de hîrtie şi apoi prin măsurarea suprafeţelor acestor coli cu un planimetru. Ei au stabilit o ecuaţie pentru calculul suprafeţei în m^2, pe baza greutăţii corpului în kg şi a înălţimii corpului în cm. Iată ecuaţia :

$$\text{Suprafaţa} = \text{greutatea}^{0,425} \times \text{înălţimea}^{0,725} \times 0,007\,184$$

Formula încearcă să ţină seama de posibilitatea ca suprafaţa corpului unei persoane înalte să nu fie mai mare — sau să fie chiar mai mică — decît aceea a unei persoane mai scunde şi mai corpolente şi totodată încearcă să ia în considerare alte posibilităţi de combinare ale greutăţii şi înălţimii. Cele două mărimi necesare sînt uşor de obţinut ; din nomograme destinate acestui scop, suprafaţa se află uşor. Datorită simplicităţii sale, această metodă a fost introdusă în uzul general al laboratoarelor clinice din ţară.

Împotriva acestei metode clinice au ridicat obiecţii mari cercetătorii experimentali, care au subliniat că suprafaţa prin care se pierde căldura nu este aceeaşi cu suprafaţa cutanată, deoarece suprafaţa de iradiere este influenţată de postură şi de alţi factori. De asemenea, izolarea prin păr, lînă, pene sau îmbrăcăminte, modifică viteza de pierdere a căldurii. Din aceste cauze, precum şi din altele, este astăzi de dorit să renunţăm la forma mai veche de exprimare şi să adoptăm o formă mai bună şi se pare că se apropie momentul în care această tranziţie va putea fi realizată cu uşurinţă. Medicii nu utilizează viteza de metabolizare în măsura în care au folosit-o, deoarece există astăzi metode mai exacte pentru studierea funcţiei tiroidei. Eventual, ei pot renunţa cu totul la acest procedeu, lăsînd pe seama oamenilor de ştiinţă să găsească o formă de exprimare mai satisfăcătoare. Cercetările pentru găsirea unui standard acceptabil de referinţă au dus la încercări de determinare a cantităţii de ţesut activ din corp, pe baza faptului că variabilitatea în greutate printre indivizii adulţi ai unei anumite specii se datoreşte în cea mai mare parte acumulării de grăsime, un ţesut relativ inactiv în metabolismul energetic. „Masa slabă a corpului" este termenul dat ţesuturilor, cu excepţia celor adipoase ; „masa ţesutului activ" exclude de asemenea mineralele oaselor şi lichidele extracelulare. Metodele de determinare a dimensiunilor acestor fracţiuni ale corpului au fost revizuite de Miller [16]. Utilitatea lor poate fi rezumată întrucîtva arbitrar în afirmaţia că, dacă vrem să facem o comparaţie între indivizii diferitelor specii într-o stare uniformă de metabolism energetic, funcţia exponenţială a greutăţii corporale reprezintă un standard de referinţă adecvat. Dacă condiţiile metabolismului energetic sînt însă diferite, în special la compararea indivizilor din cadrul aceleeaşi specii, în care unul poate fi slab, iar altul gras, masa slabă a corpului sau masa activă a corpului reprezintă un indicator mai satisfă-

cător. În multe cazuri, trebuie înregistrate toate datele, şi anume viteza schimburilor energetice în calorii pe unitatea de timp, greutatea corporală şi înălţimea precum, şi compoziţia în procente a corpului, cu referire la lipide şi proteine. O înregistrare care nu include toţi aceşti factori poate fi eronată în anumite condiţii.

Metabolismul bazal. Utilizarea clinică a datelor care se referă la metabolismul energetic este complicată şi de obiceiul de a exprima rezultatele nu numai în termeni de „suprafaţă corporală", dar şi de procente de deviere de la valorile normale. Ca probă clinică, intensitatea metabolismului este de obicei măsurat dimineaţa, după cel puţin 8 ore de somn şi 12—14 ore de la ultima masă luată, subiectul nefiind supus unui *stress* datorit temperaturii înconjurătoare şi aflîndu-se de 30 minute într-o stare de repaus din punct de vedere fizic, mintal şi emoţional. Se măsoară consumul de oxigen şi pe baza acestuia se calculează producerea de căldură în kcal./oră/m² de suprafaţă corporală. Rezultatul este scăzut din valoarea normală standard pentru bolnavii de vîrsta şi sexul respectiv, apoi împărţit la valoarea standard, înmulţit cu 100 şi astfel exprimat ca un procent deasupra sau dedesubtul nivelului normal. Valori standard au fost stabilite de Harris şi Benedict [9] şi de Boothby şi colab. [2], în seria lor mare de determinări făcute pe indivizi normali (tabelul 31). O valoare a metabolismului bazal de + 7 înseamnă o producţie totală de căldură de 7% peste media standard a indivizilor din grupul de vîrstă şi sexul respectiv; + 10 şi — 10 sînt de obicei considerate ca limitele normale, deoarece, în cadrul unei serii mari, 80 — 90% din rezultate se încadrează în limitele a ± 10% din media grupului. Exprimarea în procente poate fi un procedeu satisfăcător, dar duce uneori la aprecieri superficiale, deoarece producerea reală de căldură este neglijată o dată ce calculul a fost făcut. În cazul unui subiect obez, de exemplu, a afirma că valoarea metabolismului bazal este normală, înseamnă numai că producerea de căldură a crescut proporţional cu creşterea suprafeţei corporale. Aceasta tinde să ascundă creşterea reală a producerii totale de căldură — transformarea în căldură a unei cantităţi de energie poate de două ori mai mare decît cea consumată de un individ normal în acest mod.

Numeroşii factori care influenţează metabolismul bazal au fost studiaţi amănunţit [8]. Datele publicate de diferitele laboratoare au arătat că metabolismul bazal este într-o anumită măsură determinat de sexul individului, în sensul că metabolismul energetic al femeilor în repaus şi pe nemîncate tinde să fie cu 6—10% mai mic decît acela al bărbaţilor cu dimensiuni corporale comparabile, dar cauza acestei diferenţe nu se cunoaşte. Condiţiile în care trăieşte individul, indiferent dacă este bărbat sau femeie, sînt de asemenea importante. Producţia bazală de căldură este mai redusă la subiecţii care au fost supuşi unor regimuri alimentare sărace în calorii decît la indivizii cu o nutriţie abundentă, iar aclimatizarea la un mediu înconjurător, fie foarte rece, fie cald, modifică de asemenea în măsură importantă metabolismul bazal (vezi mai jos).

Metabolismul bazal nu reprezintă schimbul energetic cel mai mic posibil, deoarece în cursul somnului producerea de căldură scade sub nivelul „bazal". Diferenţa, care atinge aproximativ 10%, poate fi atribuită, cel puţin parţial, unei relaxări musculare mai complete în timpul somnului. Expresia „metabolism bazal" poate fi aplicată numai măsurătorilor efectuate unor subiecţi în stare de veghe.

Creşterea. Vîrsta este un alt factor care trebuie luat în considerare la aprecierea metabolismului energetic al diferiţilor indivizi, deoarece metabolismul de repaus şi pe nemîncate se intensifică pe măsură ce indi-

Tabelul 31

Standardele normale DuBois, modificate de Boothby şi Sandiford

Calorii /m²/ oră

Vîrsta (ani)	Bărbaţi	Femei	Vîrsta (ani)	Bărbaţi	Femei
5	(53,0)	(51,6)	20—24	41,0	36,9
6	52,7	50,7	25—29	40,3	36,6
7	52,0	49,3	30—34	39,8	36,2
8	51,2	48,1	35—39	39,2	35,8
9	50,4	46,9	40—44	38,3	35,3
10	49,5	45,8	45—49	37,8	35,0
11	48,6	44,6			
12	47,8	43,4	50—54	37,2	34,5
13	47,1	42,0	55—59	36,6	34,1
14	46,2	41,0			
15	45,3	39,6	60—64	36,0	33,8
16	44,7	38,5	65—69	35,3	33,4
17	43,7	37,4			
18	42,9	37,3	70—74	(34,8)	(32,8)
19	42,1	37,2	75—79	(34,2)	(32,3)

vidul creşte şi se maturizează, şi apoi scade în preajma bătrîneţii. Faţă de dimensiunile sale corporale, tînărul în creştere prezintă o viteză metabolică mai mare decît adultul, deoarece creşterea reprezintă un proces care consumă energie (fig. 556). Această viteză metabolică crescută este în mod normal însoţită de apetit, de un consum mai mare de alimente sau acumulare de energie şi, în consecinţă, se produce o creştere a metabolismului total sau energetic. Această creştere se referă la 3 factori: 1) în cursul creşterii energia este reţinută sub formă de protoplasmă, deoarece fiecare creştere a dimensiunilor şi greutăţii corpului reprezintă o depozitare de energie chimică. 2) Înmagazinarea se face sub formă de proteine, lipide şi glucide, care necesită toate pentru sinteza lor adăugarea de energie liberă la sistem; această energie se obţine de obicei din reacţiile de oxidare care se desfăşoară concomitent în celulele în creştere. 3) Liberarea de energie sub formă liberă şi utilizarea sa sînt totdeauna însoţite de pierderea unei fracţiuni considerabile de energie sub formă de căldură.

În decursul unei perioade scurte de post ca aceea necesară pentru determinarea metabolismului bazal, metabolismul energetic al unui tînăr în creştere se desfăşoară în continuare la un nivel înalt, chiar dacă el pierde în greutate, deoarece corpul îşi menţine un timp oarecare reacţiile obişnuite de sinteză pe seama materialelor depozitate anterior. La un adult fenomenele se desfăşoară la fel, dar cu o viteză metabolică mai mică. La copiii în creştere, atît metabolismul, cît şi catabolismul proteinelor continuă la un nivel ridicat în decursul unei perioade de post de scurtă durată, astfel încît acest stadiu poate fi descris ca o fază în care ritmul de „metabolizare" a proteinelor şi altor compuşi tisulari este mai mare decît la adulţi.

Alimentaţia. S-a discutat mai înainte în acest capitol rolul alimentaţiei în asigurarea energiei necesare corpului, precum şi posibilitatea de înmagazinare de energie în organism. Hrana mai prezintă şi o altă corelaţie importantă cu metabolismul energetic, deoarece producerea de căldură

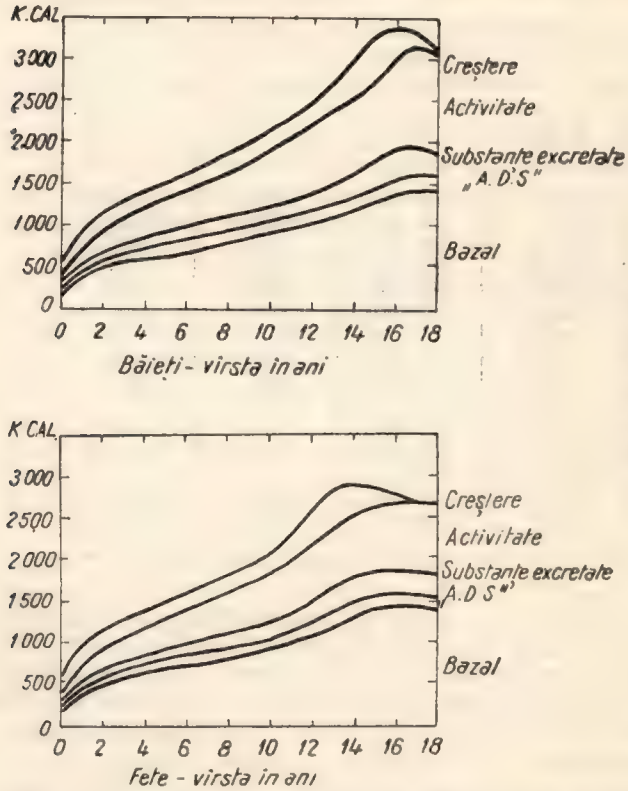


Fig. 556. — Factori care contribuie la metabolismul energetic total, influenţaţi de vîrstă şi de creştere la tinerii de ambe sexe. (Din Holt şi McIntosh, *Holt's diseases of infancy and childhood,* ed. a 11-a, D. Appleton Century Co. Inc., 1940).

în repaus creşte după ingerarea alimentelor. Aceasta înseamnă că energia este eliberată mai puţin eficient din alimente decît din rezervele corporale şi că energia din alimente nu poate substitui, calorie cu calorie, energia obţinută din lipidele, proteinele sau glucidele depozitate. Rubner a arătat în 1885 că pentru fiecare grupă de alimente se produce o cantitate caracteristică de căldură suplimentară; alimentele care conţin proteine măresc producerea de căldură, pentru o perioadă de cîteva ore, cu o cantitate care atinge 25—30% din valoarea energetică a proteinelor ingerate, în timp ce lipidele şi glucidele provoacă creşteri mai puţin accentuate, dar totuşi apreciabile. Să presupunem că se determină producerea de căldură a unui subiect în repaus pe nemîncate şi că apoi i se administrează subiectului o cantitate de proteine egală din punct de vedere caloric cu producerea sa totală de căldură (evaluată) pe următoarele 4—5 ore. Dacă această producere de căldură este înregistrată în timp ce proteina este catabolizată, va deveni evident că proteina nu poate satisface necesităţile sale energetice, deoarece consumul total de energie creşte cu aproximativ 25—30% din valoarea calorică a proteinei. Dacă pe de o parte este adevărat că alimentele tind să cruţe rezervele corpului, pe de altă parte este tot atît de ade-

vărat că energia cheltuită suplimentar în utilizarea acestor substanţe nutritive este obţinută din aceleaşi rezerve. Şi pentru a completa prevenirea oxidării concomitente a rezervelor tisulare, valoarea calorigenă a alimentelor conţinînd proteine trebuie să fie cu $^1/_4$—$^1/_3$ mai mare decît metabolismul energetic bazal în cursul oxidării substanţelor nutritive. În cazul alimentelor care conţin glucide sau lipide, este suficient un spor calorigen mai mic.

Din păcate, nu există o unanimitate de păreri cu privire la metoda de exprimare a acestui efect — şi anume dacă această căldură suplimentară în calorii trebuie raportată la valoarea calorigenă a alimentelor sau la o altă valoare ca de exemplu la excreţia suplimentară de azot rezultată. Din acest motiv, există unele controverse cu privire la faptul dacă intensitatea efectului variază în raport cu vîrsta, cu starea de nutriţie, cu temperatura mediului ambiant sau cu condiţiile de activitate ale glandelor endocrine. Efectul alimentaţiei asupra metabolismului energetic total a fost denumit de Rubner *„acţiune dinamică specifică"* sau A.D.S. Datorită conciziei sale, acest termen a fost unanim adoptat, dar natura efectului nu este probabil exact exprimată prin aceste cuvinte.

Locul de eliberare a acestei călduri suplimentare nu poate fi identificat, deşi s-a arătat că contribuţia glandelor digestive şi a muşchilor tractului gastrointestinal este neînsemnată, fiindcă acţiunea dinamică specifică este doar uşor diminuată, cînd aminoacizii, de exemplu, sînt administraţi intravenos şi nu oral. S-au făcut sugestii diferite, dar rezultatele experimentale par să sprijine teoria propusă de Rubner că excesul de producere de căldură este rezultatul proceselor de metabolism intermediar al alimentelor ingerate. Wilhelmj, Bollman şi Mann au arătat, prin experienţe pe cîini hepatectomizaţi, că o fracţiune mare din căldura eliberată în utilizarea aminoacizilor este în mod normal produsă în ficat, probabil în cursul dezaminării acizilor şi formării ureei [21]. Căldura este aşa-numita căldură liberă, care nu este disponibilă pentru activitatea ţesuturilor, deşi contribuie la căldura corporală şi poate avea o oarecare importanţă în reglarea temperaturii corporale.

Efortul muscular. O altă variabilă de mare importanţă este efortul muscular, care este însoţit de eliberarea de energie şi căldură în celulele musculare. În condiţii favorabile, raportul dintre căldură şi valoarea calorigenă a travaliului efectuat poate fi de 4 : 1 sau eficienţa musculară este de aproximativ 20%. O comparaţie a acestor cifre cu eficienţa maşinii cu aburi (10—25%) sau a unui motor cu benzină (25%) este în favoarea eficienţei musculare. Dacă însă contracţiile musculare nu ridică nici un obiect şi nici nu modifică momentul de forţă, eficienţa lor netă poate fi mult sub 20% şi, în anumite condiţii, toată energia se poate pierde în ultimă instanţă sub formă de căldură. Energia poate fi măsurată atunci direct într-un calorimetru respirator; în acest mod, Benedict [1] a arătat că producerea generală de căldură poate fi crescută chiar şi de 10 ori în timpul unui efort muscular intens (tabelul 32). În eliberarea acestei călduri sau în efectuarea travaliului, este utilizată de muşchi o cantitate echivalentă fie de substanţe nutritive, fie de energie chimică de rezervă, iar consumul de O_2 şi producerea de CO_2 cresc proporţional. Un rezultat al acestei creşteri a metabolismului energetic îl constituie faptul că o persoană care-şi măreşte activitatea necesită o alimentaţie mai abundentă dacă vrem să-i menţinem echilibrul energetic.

Temperatura mediului ambiant. Căldura produsă de activitatea musculară poate sau nu să reprezinte un avantaj pentru corp, în mare măsură în funcţie de temperatura mediului ambiant din acel moment.

Tabelul 32

Debitul mediu normal de CO_2 şi căldură din corp

Condiţii de efort muscular	*Cantităţi medii pe oră*	
	CO_2	Căldură (kcal.)
Individ în repaus, în timpul somnului	25	65
Individ în repaus, în stare de veghe în poziţie şezîndă	35	100
Individ în cursul unui efort muscular uşor	55	170
Individ în cursul unui efort muscular moderat activ	100	290
Individ în cursul unui efort muscular intens	150	450
Individ în cursul unui efort muscular foarte intens	210	600

Într-un mediu cald, în care corpul are la dispoziţie toată căldura care-i este necesară, efortul muscular reprezintă o problemă serioasă din punctul de vedere al pierderii de căldură, dar într-un mediu rece, căldura dezvoltată prin contracţia musculară ajută în mod esenţial la menţinerea unei temperaturi normale a corpului; mamiferele posedă un mecanism fiziologic — tremuratul — care acţionează în mediile înconjurătoare reci, pentru a asigura căldura prin acest mijloc. Acest tremurat provoacă creşterea bruscă a consumului de O_2, a producerii de căldură şi a metabolismului energetic general, dar aceasta nu este singura reacţie prin care viteza de metabolizare este influenţată de temperatură, deoarece, cel puţin la unele animale, expunerea la frig măreşte consumul de O_2 *bazal*, cu totul independent de reacţia de tremurat. Această creştere a nivelului metabolismului bazal are loc progresiv în timpul expunerii la frig şi este asociată cu modificări histologice ale glandei tiroide, ceea ce arată că tiroida este hiperactivă, liberînd în curentul sanguin o cantitate neobişnuit de mare de hormon tiroidian. Hormonul, la rîndul său, acţionează asupra celulelor corpului pentru a intensifica viteza lor de producere a căldurii.

Magnus-Levy [15] a fost primul care a constatat că bolnavii cu o afecţiune tiroidiană prezintă modificări caracteristice ale consumului de O_2 în repaus, pe nemîncate, iar metabolismul bazal a fost larg utilizat ca un adjuvant în diagnosticul disfuncţiei tiroidiene. În hipertiroidism, consumul de oxigen bazal poate fi crescut cu 75%, în timp ce hipotiroidismul poate fi însoţit de valori de —20 pînă la —40. Corectarea anomaliei tiroidiene printr-un tratament medical sau chirurgical adecvat permite metabolismului bazal să revină la un nivel normal. După cum este de aşteptat, orice tip de anomalie tiroidiană poate fi însoţit de un deficit de termoreglare; hipertiroidismul, însoţit de o producere crescută de căldură, face ca bolnavul să nu se simtă bine în timpul verii, iar hipotiroidismul provoacă o stare proastă în anotimpul rece.

Febra. Multe din modificările patologice ale metabolismului energetic total pe care le întîlnim în clinică sînt legate, într-un mod sau altul, cu variațiile normale descrise mai sus. Febra sau creșterea temperaturii corpului determină însă intrarea în acțiune a unui factor încă nemenționat. În laborator se poate arăta ușor că viteza unei reacții chimice variază cu temperatura sa, astfel încît viteza este aproximativ dublă pentru fiecare creștere cu 10°C. Cînd temperatura corpului depășește nivelul normal, este de așteptat o creștere a vitezei reacțiilor bazale. La instalarea febrei, se observă o creștere a producerii de căldură în mușchii scheletali, analogă cu aceea din frison. Această activitate musculară este însoțită de o descreștere a vitezei de pierdere a căldurii, rezultată din vasoconstricția cutanată și suprimarea transpirației. Împreună, aceste mecanisme măresc conținutul de căldură al corpului și deci temperatura medie a corpului și stimulează ulterior producerea generală de căldură.

BIBLIOGRAFIE

1. BENEDICT F. G. — *Science*, 1915, *42* : 75.
2. BOOTHBY W. M., BERKSON J. și DUNN H. L. — *Amer. J. Physiol.*, 1936, *116* : 468.
3. BRODY S. — *Bioenergetics and growth*, New York, Reinhold Publishing Corporation, 1945.
4. CARLSON L. D. — *Meth. med. Res.*, 1954, *6* : 60.
5. CLARK W. M. — *Topics in physical chemistry*, ed. a 2-a, Baltimore, Williams & Wilkins Company, 1952.
6. COMROE J. H. Jr. — *Meth. med. Res.*, 1950, *2* : 122.
7. DUBOIS D. și DUBOIS E. F. — *Arch. intern. Med.*, 1916, *17* : 863.
8. DUBOIS E. F. — *Basal metabolism in health and disease*, ed. a 3-a, Philadelphia, Lea & Febiger, 1936.
9. HARRIS J. A. și BENEDICT F. G. — *A biometric study of basal metabolism in man*, Washington, Carnegie Institution of Washington, Publ. 279, 1919.
10. KLEIBER M. — *Physiol. Rev.*, 1947, *27* : 511.
11. LAWTON R. W., PROUTY L. R. și HARDY J. D. — *Rev. sci. Instrum.*, 1954, *25* : 370.
12. LILLY J. C. — *Meth. med. Res.*, 1950, *2* : 131.
13. LIPMANN F. — *Adv. Enzymol.*, 1941, *1* : 99.
14. LONG C. N. H. — *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1943, *43* : 364.
15. MAGNUS-LEVY A. — *Z. klin. Med.*, 1897, *33* : 269.
16. MILLER A. T. Jr. — *Meth. med. Res.*, 1954, *6* : 74.
17. PAULING L., WOOD R. E. și STURDIVANT J. H. — *Science*, 1946, *103* : 338.
18. RUBNER M. S. — *B. bayer. Akad. Wiss.*, 1885, *15* : 452.
19. RUBNER M. — *Z. biol.*, 1894, *30* : 73.
20. WEIR J. B. de V. — *J. Physiol.*, 1949, *109* : 1.
21. WILHELMJ C. M. — *Physiol. Rev.*, 1935, *15* : 202.

Capitolul al 49-lea

Reglarea schimburilor energetice

John R. Brobeck

Reglarea ingestiei de alimente

Reglarea activităţii motorii

Măsurarea activităţii locomotorii
Ritmurile activităţii normale
Deficitele de reglare

Reglarea temperaturii corpului

Natura echilibrului termic
Măsurarea conţinutului de căldură şi a transferului de căldură
Producerea de căldură
Pierderea de căldură
Procesele fizice
Mecanismele fiziologice
Rolul sistemului nervos central în termoreglare
Reglarea efectuată de hipotalamus
Termoreceptorii
Febra
Rezumat

Reglarea depozitării de energie

Natura rezervelor de energie
Rezervele de glucide
Rezervele de proteine
Rezervele de lipide

Concluzii

Observaţia obişnuită că bărbaţii şi femeile ating un platou de greutate corporală în momentul cînd ei devin adulţi tineri sugerează un oarecare mod de echilibrare naturală între cîştigul de energie şi cedarea de energie, care tinde să stabilizeze valoarea rezervelor de energie. Această stabilizare se produce din cauză că corpul are mecanisme de control pentru aportul hranei, activitate, producerea de căldură şi pierderea de căldură. Un astfel de control este considerat ca o reglare, deoarece el tinde să păstreze o valoare variabilă dată la un nivel constant într-un cadru de condiţii date, şi din cauză că el modifică variabila cînd apar modificări în mediul înconjurător sau în interiorul corpului.

Poate că exemplul cel mai evident de reglare este temperatura corpului, acesta fiind de asemenea şi cel mai bine înţeles. Putem să identi-

ficăm cu uşurinţă mecanismele prin care producerea de căldură este, fie crescută, fie scăzută, şi acelea prin care pierderea de căldură este sporită sau diminuată. Toate aceste mecanisme sînt controlate de sistemul nervos central. Prin funcţionarea unor celule specializate sensibile la căldură, creierul primeşte informaţii despre temperatura din interiorul corpului şi de la suprafaţa acestuia. Aceste informaţii (şi informaţiile înrudite despre alte variabile fiziologice) sînt integrate de creier într-un tip de control caracteristic al situaţiei, iar pierderea şi producerea de căldură sînt reglate pentru a realiza o anumită temperatură medie a corpului. În numeroase circumstanţe, aceste reglări sînt surprinzător de bine adaptate la condiţiile existente, astfel încît temperatura centrală a corpului deviază foarte puţin.

Mecanismele care reglează temperatura corpului sînt utilizate ca un model pentru studiul şi descrierea altor reglări. Modelul poate fi aplicat de asemenea la reglarea ingestiei de alimente şi activităţii, dar aceste două variabile nu sînt la fel de constante ca temperatura corpului iar despre sistemele de control cunoaştem mai puţine amănunte. Totuşi, ingestia de alimente este prima luată aici în consideraţie, pentru că ea este unica sursă de energie; temperatura, activitatea şi depozitarea de energie urmează ca variabile în utilizarea energiei.

Reglarea ingestiei de alimente

Senzaţiile de foame şi saţietate nu pot fi studiate la animalele de laborator, deoarece ambii termeni implică o experienţă subiectivă sau „simţirea" care pot fi verificate numai la oameni. Totuşi, în laborator, aportul alimentar al unui animal poate fi măsurat direct, condiţiile experimentale pot fi controlate şi modificate individual, iar prin măsurarea cantităţii de alimente ingerate pe unitatea de timp putem schiţa concluziile cu privire la funcţiunea mecanismelor care în mod normal determină pe animal să mănînce mai mult sau mai puţin, după cum ar cere împrejurările. Din acest tip de studiu, au fost stabilite următoarele raporturi: 1) Înăuntrul anumitor limite, animalele obişnuite de experienţă pot compensa perioadele în care sînt lipsite de hrană mărindu-şi ingestia atunci cînd hrana este din nou disponibilă. 2) Animalele silite să alerge mănîncă mai mult decît animalele inactive de control. 3) În mod normal, animalele nemature îşi măresc ingestia alimentară în decursul creşterii. 4) Hipofizectomia diminuă aportul alimentar şi creşterea. 5) Injectarea de extracte de lob anterior hipofizar, care provoacă retenţia de azot, măreşte aportul de hrană atît la animalele intacte, cît şi la cele hipofizectomizate. 6) Insulina intensifică ingestia de alimente cînd este administrată înainte de mese. 7) Animalele depancreatizate cu hiperglicemie şi glicozurie de diabet „pancreatic" consumă cantităţi mari de alimente. 8) Administrarea preparatelor de tiroidă măreşte ingestia de alimente. 9) Tiroidectomia diminuă hrănirea cu circa 20% la temperaturi obişnuite ale camerei. 10) Aportul alimentar este mai scăzut în timpul perioadei estrale decît în cea diestrală şi 11) creşte în timpul lactaţiei. 12) În medii ambiante reci consumul de hrană creşte; 13) în medii ambiante calde, acest consum scade sub nivelele normale. 14) În febră ingestia de alimente este redusă în mod spontan (atît la subiecţii umani, cît şi la animalele de experienţă). 15) Animalele şi bolnavii al căror stomac a fost denervat sau chiar complet scos, ingeră aceeaşi cantitate de alimente ca şi animalele

normale de control, deşi deprinderile lor de hrănire pot fi modificate astfel încît ele consumă cantităţi mai mici de hrană dar mănîncă mai des.

Majoritatea acestor observaţii se aplică la subiecţi umani tot atît de exact ca şi la animalele de experienţă, dar datele obţinute în laborator sînt mai impresionante decît rezultatele clinice, deoarece „apetitul" uman este influenţat de o mulţime de factori, incluzînd atitudinile mintale sau psihice, care la animalele inferioare, fie că nu există, fie că nu pot fi satisfăcător controlate.

Cu excepţia febrei şi, poate, a hipoglicemiei insulinice toate condiţiile experimentale enumerate mai sus se aseamănă prin aceea că fiecare din ele reprezintă o modificare a vitezei de consumare a energiei la care animalul răspunde cu o modificare a aportului de alimente. În timpul refacerii după inaniţie, în timpul creşterii sau retenţiei de azot, lactaţiei, expunerii la frig, efortului, diabetului pancreatic, hipertiroidismului experimental, şi poate hiperinsulinismului, nevoia de energie a animalului este crescută ; *hiperfagia* sau ingestia crescută de alimente apare prin urmare ca un proces compensator. Şi aportul alimentar scăzut în expunerea la căldură sau consecutiv hipofizectomiei ori tiroidectomiei reflectă în mod similar nevoile energetice diminuate ale animalului respectiv. Importanţa acestor reglări în menţinerea echilibrului energetic nu are nevoie de un alt comentariu. Numai în timpul febrei aportul alimentar *descreşte* în timp ce consumul total de energie *creşte* peste nivelele normale.

Există o altă stare caracterizată prin creşterea aportului alimentar, obezitatea hipotalamică, provocată prin leziuni experimentale sau clinice ale hipotalamusului. La majoritatea animalelor de experienţă, leziunile adecvate sînt provocate pe cale chirurgicală, dar la şoareci ele pot fi produse prin injectarea de tioglucoză aurică [11, 23]. Aceste animale consumă cantităţi mari de alimente, anume de două sau trei ori cît ingestia zilnică normală. Deoarece valoarea consumului de energie nu este mult influenţată la început, hiperfagia lor tulbură echilibrul normal între aport şi consum, iar animalele sînt puse în faţa problemei de a se debarasa de un surplus enorm de alimente. Ele dispun de surplus prin arderea unei porţiuni a acestuia şi prin depozitarea ca grăsime a cantităţii rămase (porţiunea mai mare) cu rezultatul că aceste animale devin în cele din urmă considerabil de obeze. Această stare (fig. 557) este socotită ca fiind cauzată de „hiperfagia hipotalamică". Aceasta s-a observat la şobolani, pisici, cîini şi maimuţe, şi nu există nici un motiv ca să punem la îndoială identitatea acestei stări cu obezitatea subiecţilor umani care suferă de tumori, infecţii sau alte procese patologice care cuprind baza creierului, inclusiv hipotalamusul.

Hiperfagia animalelor cu leziuni hipotalamice trebuie să fie distinsă de toate celelalte tipuri de hiperfagie enumerate mai sus. În creştere, hipertiroidism şi expunerea la frig, ingestia crescută de alimente este un răspuns compensator la o stare cu consum de energie modificat. Echilibrul energetic nu este tulburat prin hrana suplimentară, ci mai degrabă este menţinut, iar posibilitatea animalelor de a-şi mări ingestia de alimente dovedeşte că mecanismele care reglează aprovizionarea energetică funcţionează în mod normal. Totuşi, la animalele cu leziuni hipotalamice, consumul mărit de alimente apare ca rezultatul unei tulburări fundamentale în înseşi mecanismele de reglare.

Un alt tip de tulburare a nutriţiei poate fi produs prin leziuni la nivelul hipotalamusului atunci cînd aceste leziuni sînt bilaterale, simetrice şi

restrînse la aria hipotalamică laterală, la nivelul eminenței mediane (fig. 558). După astfel de leziuni, animalele prezintă o lipsă completă și prelungită a alimentării spontane, deși ele nu au alte anomalii evidente [1]. Chiar dacă hrana se găsește în cușca lor, animalele nu prezintă nici cel mai mic

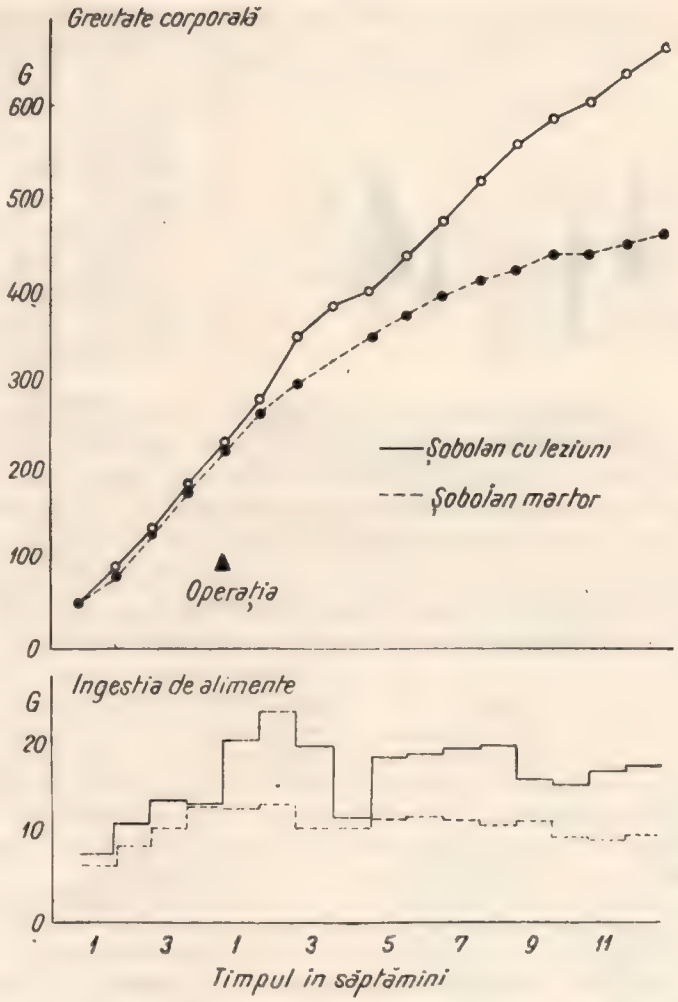


Fig. 557. — Efectul leziunilor hipotalamice adecvate asupra aportului alimentar și creșterii în greutate la șobolanii albi. (După Brobeck și colab., *Yale J. Biol. Med.*, 1943, *15*: 831).

interes pentru hrană și mor de inaniție; ele pot fi însă menținute în viață și în bună stare prin hrănire intragastrică. Stimularea electrică a acestor regiuni este urmată de o creștere considerabilă a ingestiei de alimente la aceste animale normale în rest [9]. În mod evident, hipotalamusul lateral conține un mecanism esențial pentru comportamentul de hrănire, și este

probabil că activitatea care nu este contracarată de acest mecanism produce hiperfagie la animalele cu leziuni localizate în partea medială a hipotalamusului. În mod evident, mecanismul medial şi mecanismul lateral au o interacţiune în reglarea normală a alimentării.

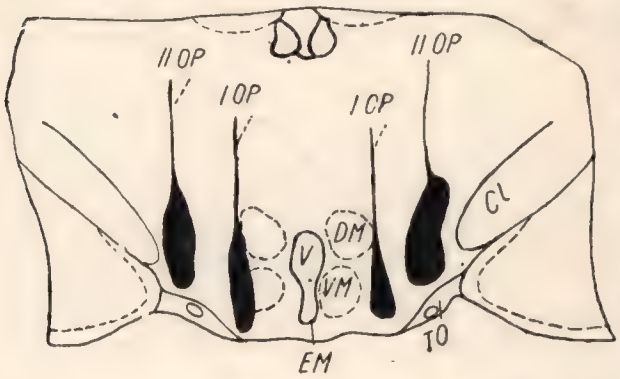


Fig. 558. — Secţiune transversală prin regiunea tuberală a hipotalamusului. Leziunile mediale (*I OP*) au produs hiperfagia şi obezitatea; leziunile laterale (*II OP*) au abolit alimentarea. *EM* — eminenţa mediană; *TO* — tractul optic; *CI* — capsula internă; *DM* — necleul dorsomedial; *VM* — nucleul ventromedial; *V* — ventriculul al III-lea. (După Anand şi Brobeck, *Yale J. Biol. Med.*, 1951, *24:* 123).

Comportamentul de hrănire se bazează probabil pe anumite reflexe iniţiate de văz, de auz, sau de mirosul alimentelor, sau de contactul cu ele. Acele reflexe care nu implică simţurile speciale sînt completate prin porţiunea inferioară a trunchiului cerebral, deoarece Miller şi Sherrington [26] au observat reflexe de masticaţie şi deglutiţie la pisicile decerebrate. Reflexele care determină un animal să se îndrepte spre sursa de hrană şi să apuce această hrană cu membrele anterioare sau cu gura sînt mai complexe, necesitînd probabil o activitate a unor nivele mai înalte ale sistemului nervos. Hipotalamusul poate acţiona în scopul de a facilita sau inhiba aceste reflexe (fig. 559). Dacă facilitarea este suprimată prin leziuni laterale, reflexele nu sînt complete iar alimentarea este abolită, în timp ce dacă inhibiţia este suprimată prin leziuni mai mediale, animalul mănîncă prea mult şi devine obez. Reglarea alimentării, totuşi, nu este îndeplinită în mod automat, ci este completată cu alte reglări referitoare la schimbul de energie. Hiperactivitatea care precede perioada de alimentare şi cea a animalelor lipsite de hrană (vezi mai sus) apar ca exemple ale interacţiunii acestor reglări. Alte exemple vor fi probabil descoperite prin studii ulterioare.

Un alt subiect de un oarecare interes este natura modificărilor dinăuntrul corpului, care sînt capabile să semnalizeze creierului că alimentarea a avut loc sau că este necesară. Poate că un tip de semnal măreşte apetitul şi diminuează saţietatea, mărind astfel ingestia de alimente. (Acelaşi semnal poate să producă şi creşterea activităţii generalizate sau locomotorii care în mod normal anticipează o perioadă de alimentare). Un alt tip de semnal, sau primul semnal în direcţie contrarie, poate să indice că hrănirea s-a produs, că hrana este în drumul ei spre ţesuturi şi că alimentarea poate înceta.

În corp sînt posibile unele reacţii care ar putea servi ca astfel de semnale. Cîteva dintre cele mai importante sînt arătate în fig. 560. Primul este acţiunea de a mînca. Experienţele făcute de Janowitz şi Grossman [17] au arătat că în masticarea şi în înghiţirea hranei se produce un anumit grad de saturare, chiar dacă alimentele nu au ajuns în stomac. Umplerea stoma-

culuí este o altă reacţie importantă care a fost studiată de diferiţi cercetători, printre care şi Carlson [7]. Experienţele lui Mayer au arătat unele core-

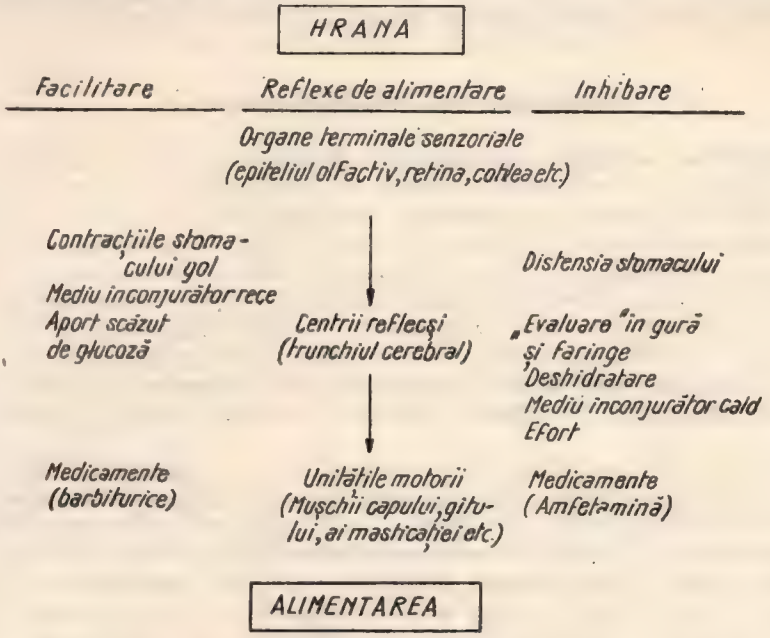


Fig. 559. — Diagrama căilor reflexe fundamentale ce deservesc alimentarea, cu prezentarea factorilor consideraţi ca facilitînd şi inhibînd aceste reflexe.

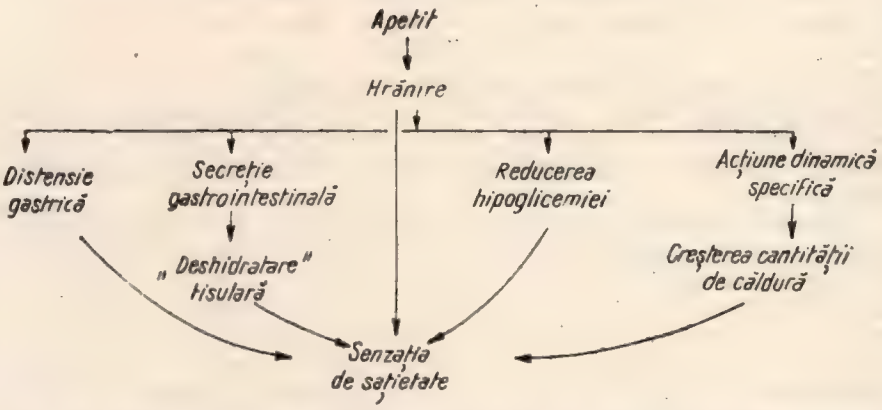


Fig. 560. — Prezentarea factorilor cunoscuţi ca luînd parte la transformarea apetitului în senzaţie de saţietate. Procesul hrănirii este un astfel de factor; ceilalţi includ reacţiile şi mecanismele înscrise pe diagramă.

laţii cu nivelul zahărului din sînge sau, mai exact, cu disponibilitatea glucozei pentru sistemul nervos [25]. Alte studii au subliniat corelaţia între sete şi foame, precum şi corelaţia dintre hrănire şi condiţiile termoreglării. Poate

că lista ar trebui extinsă pentru a include şi produşii de digestie. Funcţiunea sistemului nervos este de a integra toate aceste modificări — precum şi alte activităţi în prezent necunoscute — într-un numitor comun : activitatea neuronilor responsabili pentru găsirea hranei şi consumarea ei.

Reglarea activităţii motorii

Măsurarea activităţii locomotorii. Măsurarea randamentului motor necesită utilizarea unui aparat adaptat în mod specific la tipul respectiv de activitate. Animalele de experienţă nu îndeplinesc ca omul o „muncă", dar ele utilizează energia din hrană pentru contracţiile musculare, în special pentru acele contracţii prin care ele se deplasează de la un loc la altul. Cu un aparat adecvat, această activitate locomotorie poate fi măsurată şi poate fi considerată după cuvintele lui Slonaker [33] „ca un indiciu al tuturor activităţilor unui individ. Numeroasele observaţii referitoare la acţiunile şobolanilor ne conving uşor că deşi alergarea constituie numai o fază a activităţii, ea merge mînă în mînă cu celelalte activităţi şi este proporţională cu ele".

Ritmurile activităţii normale. Un dispozitiv potrivit şi foarte utilizat pentru măsurarea locomoţiei este numit „cuşca de activitate" ; el constă fie dintr-o masă, fie dintr-o roată mare, care se roteşte liber pe un ax suspendat. Un contor înregistrează fiecare rotaţie atunci cînd animalul îşi roteşte cuşca în jurul axului. Alături de cuşca de „activitate" se găseşte de obicei o cuşcă mică în care se află mîncarea şi apa. Cu acest tip de aparat, au putut fi descoperiţi unii din factorii care influenţează randamentul motor. Wang [35] şi Slonaker [34] au arătat că ciclul sexual la femelă influenţează în mod categoric activitatea spontană, deoarece, în ziua de estru, şobolanii aleargă de 8—10 ori cît în zilele dintre cicluri (fig. 561). Ovariectomia suprimă această hiperactivitate estrală, iar implantarea ovarelor restaurează prompt răspunsul. Şobolanii masculi nu prezintă un astfel de ritm, deşi se spune că masculii castraţi, cu ovare implantate, suferă modificări ciclice de activitate, modificări care sugerează tipul de comportament al femelei. Richter [29] a descoperit că atît şobolanii masculi, cît şi cei femeli, îndeplinesc cea mai mare parte a activităţii lor imediat înainte de a începe să mănînce şi că ingestia alimentelor este urmată de o perioadă de linişte.

Browman [6] a constatat că încă un alt ritm de activitate este asociat cu ciclul diurn de lumină şi întuneric. Şobolanii sînt mai activi la întuneric, şi cu ajutorul controlului artificial al condiţiilor de iluminare, şobolanii pot fi făcuţi să alerge mai mult în perioadele de întuneric din timpul zilei decît în orele iluminate din timpul nopţii. Browman a constatat de asemenea că variaţiile de temperatură tind să influenţeze activitatea cînd efectul luminii şi întunericului a fost abolit prin orbirea animalelor. Şobolanii orbi ai lui Browman au alergat mai mult în medii ambiante mai reci, decît în mediile mai calde.

Rezultatele tuturor acestor experienţe pot fi rezumate cu concluzia că activitatea şobolanilor este mărită de întuneric, în medii reci, în timpul postului (fig. 562), imediat înainte de a ingera hrana şi la femele, în perioada estrală ; activitatea este diminuată la lumină, în medii calde, după ingerarea alimentelor, şi în perioada diestrală, graviditate, pseudograviditate

şi lactaţie. Cauza ritmurilor de activitate nu este cunoscută şi în prezent nu putem spune dacă fiecare ritm este unic la originea sa, ori dacă toate depind de vreun mecanism fundamental comun. Din punct de vedere metabolic, reglarea lor are o trăsătură distinctivă, în aceea că minimum 3 din condiţiile în care se produce hiperactivitatea sînt caracterizate, fie printr-un deficit

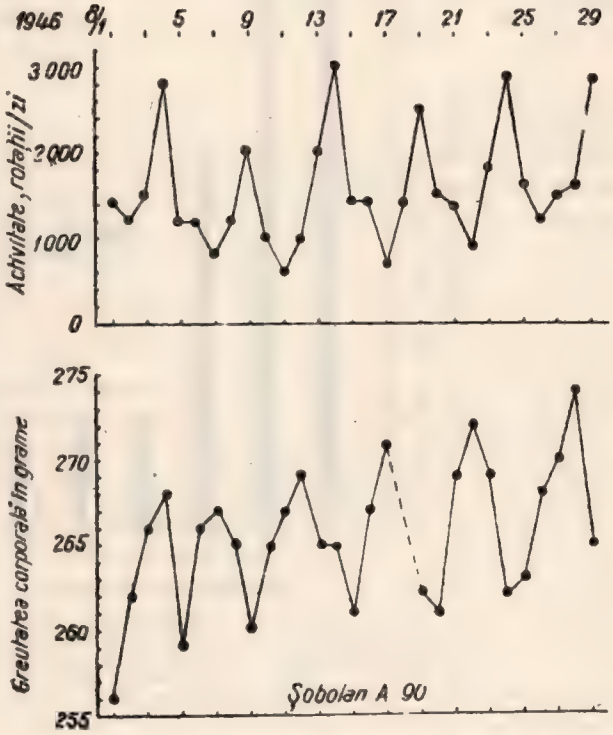


Fig. 561. — Ritmurile activităţii şi greutatea corpului. Cîştigul de greutate are loc în perioada de diestru, pierderea de greutate în perioada de estru. (După Brobeck şi colab., *Endocrinology*, 1947, *40*: 65).

de energie existent, fie printr-un deficit de energie incipient. În expunerea la rece şi în perioada de estru, ca şi în intervalul scurt imediat înainte de perioada de hrănire, şobolanul este supus unei pierderi progresive a rezervelor de energie fie din cauza unui consum energetic crescut, fie din cauza unei limitări a aprovizionării. Dar în faţa acestui deficit real sau eventual, animalul îşi măreşte în continuare viteza de utilizare a energiei intrînd într-o hiperactivitate exagerată (fig. 561). Un fenomen înrudit apare cînd ingestia de alimente este în mod arbitrar restrînsă din punct de vedere cantitativ. La o cantitate de alimente care permite şobolanilor inactivi un cîştig real de greutate corporală, animalele libere să alerge în cuştile de activitate vor face destul efort pentru a produce o pierdere continuă de greutate (fig. 563). Oricare ar fi natura mecanismelor care reglează randamentul motor, este clar că funcţiunea lor nu este îndreptată exclusiv spre finalitatea unui echilibru energetic.

Deficitele de reglare. În anumite condiţii clinice, din care una este *encefalita letargică*, activitatea musculară poate fi redusă chiar pînă la punctul unei flaccidităţi complete a tuturor muşchilor voluntari. La autopsie s-a constatat că neuronii din hipotalamusul posterior erau lezaţi sau distruşi ca rezultat al infecţiei şi această observaţie a dus la părerea că activitatea

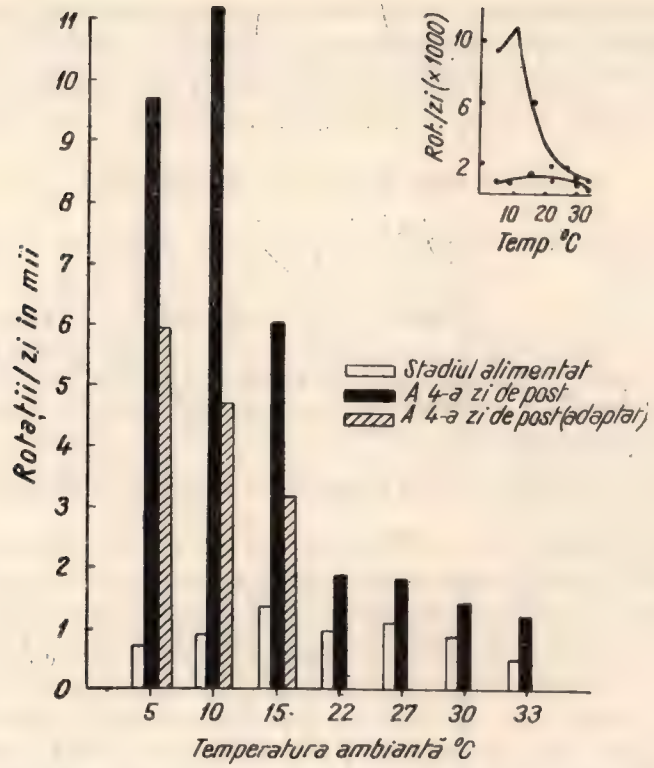


Fig. 562. — Efectul postului şi al unui mediu rece asupra activităţii spontane a şobolanilor. (După Stevenson J.A.F., *Cold Injury, Third Conference*, New York, Josiah Macy, Jr. Foundation, 1954, p. 165).

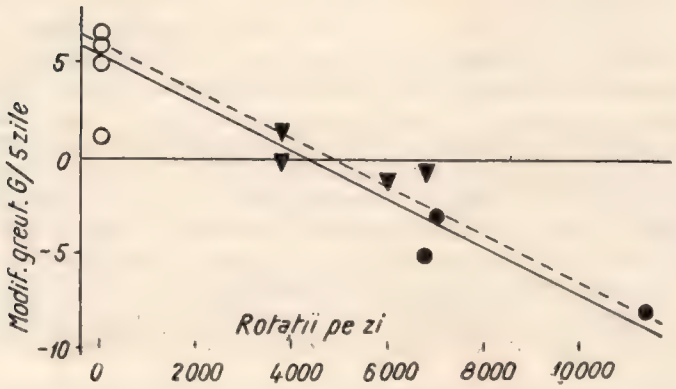


Fig. 563. — Corelaţia negativă dintre activitatea locomotoare şi cîştigul în greutate la şobolanii femele menţinuţi la o ingestie constantă în cameră cu temperatură constantă.* Cuştile sînt închise pentru a împiedica şobolanul să alerge. (După Brobeck, *Amer. J. Physiol.*, 1945, *143* : 1).

normală este menținută într-o anumită măsură de această parte a trunchiului cerebral. Această părere este susținută de studii efectuate pe maimuțe, pisici și șobolani [16, 27]. Animalele cu leziuni discrete produse experimental în porțiunea centrală și posterioară a hipotalamusului devin letargice și tind să fie somnolente; în cuștile de activitate, șobolanii aleargă foarte puțin sau chiar deloc. Ranson a sugerat că hipotalamusul este un „centru de veghe" și, din experiențele lui și ale altor cercetători, putem să conchidem că această parte a diencefalului participă într-un mod oarecare la reglarea normală a activității motorii.

În opoziție cu letargia și cu inactivitatea animalelor cu anumite leziuni hipotalamice, se situează starea de mișcare continuă care a fost produsă la șobolani, pisici și maimuțe prin ablația bilaterală a unor porțiuni din lobii frontali. Animalele supuse acestei operații se mișcă aproape constant de jur împrejur în cușcă. După cum au subliniat Ruch și Shenkin [30] tulburarea nu constă în iritabilitate și hiperexcitabilitate generalizată, deoarece animalele sînt din alte puncte de vedere docile și liniștite. Operația modifică în mod specific intensitatea locomoției animalelor. Ruch și Shenkin au produs o hiperactivitate la maimuțe prin leziuni bilaterale ale unei zone mici de pe suprafața orbitară a lobilor frontali, în timp ce Davis [8] a observat o hiperactivitate numai la animalele cu leziuni la vîrful nucleilor caudați, care sînt situați sub zonele extirpate de Ruch și Shenkin. Acești autori au observat mai departe că reglarea ingestiei de alimente era normală la maimuțele lor; în ciuda nivelului înalt al consumului de energie determinat de hiperactivitate, animalele au pierdut doar puțin din greutate deoarece ele au mîncat o cantitate mai mare de alimente decît mîncaseră înainte de operație.

Prin urmare, studiile experimentale sugerează că cel puțin două niveluri ale sistemului nervos central participă la reglarea normală a activității motorii: hipotalamusul și scoarța frontală, mai ales o zonă specifică de pe suprafața orbitară a lobului frontal. În momentul de față, este imposibil de spus dacă aceste două niveluri funcționează împreună pentru a realiza ritmurile normale ale activității locomotorii. Este destul de clar, totuși, că utilizarea energiei la animalele normale poate suferi modificări cantitative mari din cauză că randamentul lor motor variază din cînd în cînd, și că în anumite împrejurări aceste variații ar tinde mai degrabă să tulbure decît să păstreze echilibrul energetic.

La omul normal randamentul motor poate varia în toate felurile de la relaxarea din somnul profund pînă la eforturile eroice asociate cu recorduri atletice sau acțiuni de valoare. Solicitările energetice ale diferitelor tipuri de activitate sînt destul de bine cunoscute, ca și reglările diferitelor funcții incluse în ceea ce se numește fiziologia efortului muscular. S-a dat mai puțină atenție reglării acestei activități, adică, problemei care ar putea fi numită „bunăvoința" de a munci. De ce sînt unii indivizi mai energici decît alții? De ce o echipă joacă într-o zi bine și slab în alta? În ce condiții randamentul de muncă este maxim, și ce determină eficiența muncii? Toate aceste întrebări prezintă interes și poate importanță, atît în industrie, cît și în sport, dar sînt puține date disponibile pentru a le rezolva. O metodă pentru conducerea cercetărilor în acest domeniu a fost sugerată de comunicarea lui Kraut și Muller [20] care au studiat randamentul de muncă al oamenilor în timpul războiului în Germania, cînd aprovizionările cu alimente erau restrînse. Procurînd suplimente de hrană, a crescut cantitatea de muncă

efectuată de oameni ; dar creşteri şi mai mari ale realizărilor în muncă au fost obţinute oferind ţigări ca premiu în loc de hrană. La aceşti oameni, ca la animalele de laborator, reglarea randamentului de muncă nu a avut în mod necesar ca scop echilibrul energetic.

Reglarea temperaturii corpului

Natura echilibrului termic. Prin reacţiile metabolice orice animal produce căldură în cantităţi care depind de diferiţi factori descrişi în capitolul precedent. Dovadă că această căldură este pierdută din corp aproape tot atît de rapid pe cît este produsă, este constanţa relativă a temperaturii corporale a tuturor animalelor. Totuşi, modul în care această căldură este pierdută diferă la diversele animale. Păsările şi mamiferele sînt considerate ca fiind „animale cu sînge cald" sau *homeoterme* deoarece temperatura lor corporală este, în limite largi, independentă de temperatura mediului înconjurător. Reptilele, amfibiile şi peştii, pe de altă parte, sînt numite *poikiloterme* din cauză că resursele lor de a-şi controla temperatura corporală sînt limitate. Mijloacele lor cele mai eficiente de protecţie împotriva *stress*-urilor termice pot consta foarte simplu în retragerea în vizuină, afundarea în apă sau migraţiune. Cînd temperatura înconjurătoare este scăzută, poikilotermele îşi pierd căldura şi îşi reduc viteza de producere a căldurii, deoarece reacţiile chimice se încetinesc cînd temperatura corpului scade. Dacă temperatura înconjurătoare creşte, corpul cîştigă căldură şi metabolismul lui se accelerează ; pentru o creştere de 10°, viteza reacţiilor metabolice este aproximativ dublă. Invers, păsările şi mamiferele tind în mod real să-şi crească viteza de producere a căldurii şi să-şi descrească viteza de pierdere a căldurii în timpul expunerii la frig, pe cînd într-un mediu cald ele produc căldură cu o viteză minimă în timp ce pierderea de căldură este sporită. După cum s-a remarcat, activitatea muşchiului scheletal este mecanismul principal pentru modificarea producerii de căldură ; reglarea temperaturii de suprafaţă (temperatura pielii la om) este dispozitivul cel mai important pentru reglarea pierderii de căldură.

Reacţiile biochimice responsabile de metabolism impun mecanismelor care reglează temperatura corpului două solicitări diferite. În primul rînd, cele mai multe enzime sînt sensibile la modificarea temperaturii, în sensul că o scădere de temperatură de numai cîteva grade poate inhiba aproape complet activitatea enzimei. Dacă temperatura corpului nu este menţinută deasupra unui anumit nivel minimal (aproximativ 99°F temperatură rectală), metabolismul va fi astfel întîrziat încît comportamentul normal este imposibil şi poate să rezulte moartea. În al doilea rînd, căldura este eliberată în cursul oxidărilor biologice, şi, dacă nu se iau măsuri pentru pierderea căldurii, se poate produce o supraîncălzire a corpului. Supraîncălzirea ar mări viteza metabolismului şi ar mări încă în continuare cantitatea de căldură formată, îngreunînd prin aceasta foarte mult munca celulelor sistemului cardiovascular şi a sistemului respirator, care trebuie să distribuie substanţele nutritive şi oxigenul şi să îndepărteze produsele metabolice. Mai mult încă, la temperaturi înalte (peste 106° F) celulele sistemului nervos central nu pot să funcţioneze normal şi va rezulta prostraţia, coma şi chiar moartea, pe măsură ce neuronii cedează la efectele căldurii. Proteinele ţesu-

lare sînt în general compuşi termosensibili, iar enzimele sînt în special ireversibil inactivate cînd sînt supuse căldurii. Deci, pentru continuarea proceselor metabolice temperatura corpului trebuie să fie destul de ridicată pentru a se realiza o anumită viteză a activităţii enzimatice, şi totuşi nu atît de mare încît enzimele, inclusiv cele ale sistemului nervos central, să fie inactivate.

Deoarece reglarea temperaturii reprezintă uneori o problemă de încălzire şi alteori una de răcire, nu ne surprinde să constatăm că există temperaturi ale mediului ambiant în care ambele aceste probleme se rezolvă cu uşurinţă. Cînd un om dezbrăcat sau un animal de laborator se află în condiţii de repaus în stadiul postabsorbtiv temperatura normală a corpului este cel mai uşor menţinută la o temperatură a camerei de aproximativ 86°F (30°C). În această situaţie, individul este în stare să cedeze mediului înconjurător toată căldura formată prin procesele metabolismului său de bază reţinînd numai cantitatea de căldură care reprezintă o depozitare normală, fără a face apel la nici unul din mecanismele de rezervă ale pierderii de căldură. Totuşi, la această temperatură nu este posibil să dispunem de suplimentul de căldură produs în timpul travaliului muscular sau în timpul asimilării hranei, dacă nu se utilizează unele metode accesorii pentru pierderea căldurii. În viaţa de toate zilele, omul se simte mai confortabil în medii ceva mai reci decît 86°F, unde, îmbrăcat fiind, el poate pierde cu uşurinţă căldura pe care o produce în exces faţă de randamentul său bazal.

Măsurarea conţinutului de căldură şi a transferului de căldură. Vorbind despre constanţa temperaturii corpului, adjectivul „relativ" este utilizat pentru a arăta că această variabilă nu este fixă pentru o valoare dată. Temperatura variază de la o perioadă de timp la alta, şi ea nu este uniformă în tot corpul. Variaţiile spontane sînt desigur maxime în părţile mai expuse ale corpului, pielea şi extremităţile, şi minime în interiorul corpului. De aceea, temperatura rectului este mai aproape de constantă decît în oricare parte a corpului unde temperatura poate fi măsurată fără dificultate. În gură, temperatura este mai variabilă, fiind influenţată de introducerea solidelor sau lichidelor calde sau reci, de respiraţia perorală şi temperatura aerului, de fumat şi de alţi factori. În timp ce temperaturile 98,6°F şi 99,6°F sînt adesea considerate ca fiind temperatura bucală şi respectiv rectală normale, este mai bine să vorbim de limite de temperatură, 98—99° F pentru cavitatea bucală şi 99—100° F pentru rect.

Temperatura corpului are un ritm diurn şi este influenţată de modul de viaţă, de orele de masă, de succesiunea stărilor de somn şi de veghe. În general, se poate spune că temperaturile cele mai joase sînt înregistrate la aproximativ orele 6 sau 7 dimineaţa şi că nivelele cele mai înalte sînt atinse la aproximativ 12 ore mai tîrziu ; apoi se produce o scădere progresivă în decursul nopţii. Diferenţa între maximum şi minimum poate fi de 1° sau de mai multe centigrade. Vîrsta este de asemenea un factor important, deoarece copiii pot avea temperaturi normale care să depăşească cu un grad pe cele ale adulţilor. Deoarece la om pielea este sediul pierderii de căldură în majoritatea condiţiilor de mediu, ea este oarecum mai rece decît interiorul corpului. La temperaturile camerei (70°F, 21°C), temperatura pielii frunţii este de aproximativ 91,5°F, dar variază cu temperatura aerului, cu viteza mişcării aerului, cu natura îmbrăcăminţii etc. Temperatura pielii diferă de la un loc la altul pe suprafaţa corpului, pielea extre-

mităților fiind mai rece decît cea a trunchiului (fig. 564). În acele porțiuni ale corpului interpuse între suprafața mai rece și straturile profunde mai calde, temperatura este intermediară și variabilă, modificîndu-se ori de cîte ori este modificat gradientul dintre temperatura de profunzime și temperatura de suprafață.

Transferul de căldură, fie prin conducție, fie prin radiație, se produce numai de-a lungul unui gradient termic, de la un obiect mai cald la unul

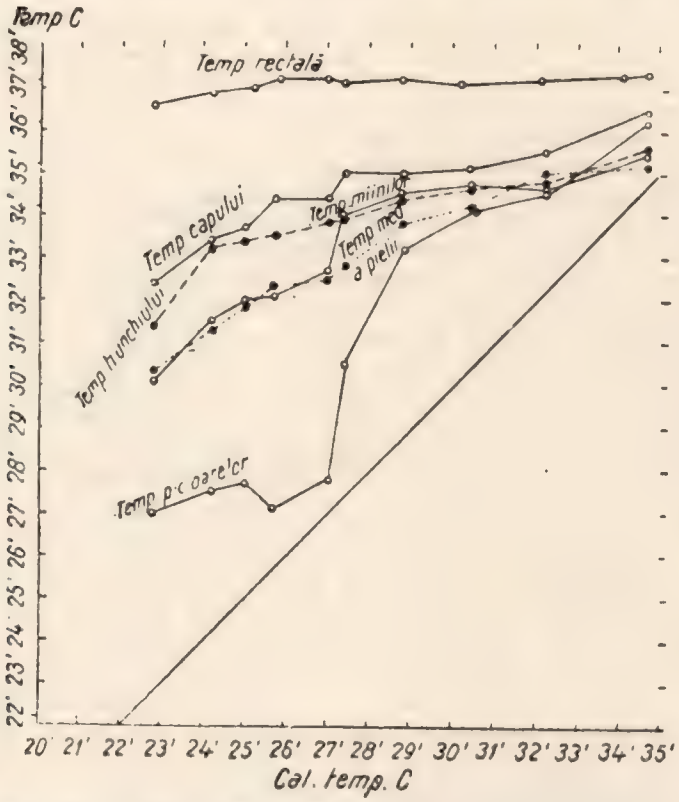


Fig. 564. — Temperatura pielii și temperatura rectului la un subiect în timpul unor experiențe în condiții bazale la diferite temperaturi ale mediului. (După DuBois, *Bull. N. Y. Acad. Med.*, 1939, *15:* 143).

mai rece. Pentru a aprecia viteza de pierdere a căldurii din corp este uneori necesar să măsurăm acest gradient prin determinarea temperaturii suprafeței totale. În mod similar, pentru a aprecia viteza schimbului de căldură între straturile profunde ale corpului și suprafața acestuia, este necesar să cunoaștem atît temperatura interioară cît și pe cea de suprafață. Deși acestea nu pot fi măsurate exact din cauza variabilității deja menționate, fiziologii au dezvoltat convenții și definiții arbitrare, care permit manevrarea acestor variabile în mod cantitativ [14]. Una din acestea este concepția unei temperaturi „medii" a suprafeței, unde se presupune că fiecare parte a corpului ar contribui la temperatura de suprafață proporțional cu

întinderea propriei sale suprafeţe. O metodă obişnuită de calculare a acestei medii este măsurarea temperaturii pielii capului, braţelor, mîinilor, picioarelor, gambelor, coapselor şi trunchiului. Fiecare temperatură este apoi înmulţită cu procentajul de suprafaţă cutanată pe care-l prezintă, iar valorile rezultate se adună ; astfel :

$$\text{Temperatura medie a pielii} = (0{,}07\ T_{cap} + 0{,}14\ T_{braţe} + 0{,}05\ T_{mîini} + 0{,}07\ T_{picioare} + 0{,}13\ T_{gambe} + 0{,}19\ T_{coapse} + 0{,}35\ T_{trunchi})$$

Cunoscînd temperatura medie cutanată, putem calcula temperatura medie a corpului, considerînd că temperatura rectală reprezintă temperatura a două treimi ale corpului iar temperatura cutanată cea a celeilalte treimi.

$$\text{Temperatura corporală medie} = (0{,}67 \times \text{temperatura rectală}) + (0{,}33 \times \text{temperatura pielii}).$$

Această cantitate este utilă pentru a decide dacă a fost depozitată căldura în interiorul corpului. Cantitatea de căldură cîştigată sau pierdută este egală cu modificarea de temperatură corporală medie înmulţită cu temperatura specifică a corpului şi cu masa corpului.

$$\text{Depozitarea de căldură} = \text{modificarea de temperatură} \times \text{temperatura specifică} \times \text{masa}$$

Doi din aceşti termeni pot fi măsuraţi cu oarecare exactitate — modificarea de temperatură şi masa. Căldura specifică este mai dificil de determinat ; dar, deoarece ea este aproape constantă, cel puţin în experienţele scurte, variabilitatea ei posibilă nu este importantă. Este adesea utilizată o valoare de 0,85 gcal./g pentru un grad C.

Cu ecuaţia pentru temperatura medie a pielii devine posibilă calcularea unei alte variabile, conductanţa căldurii în interiorul corpului. Aceasta este definită ca fiind coeficientul de transfer al căldurii de la straturile profunde spre suprafaţa corpului, sau ca viteza schimbului de căldură împărţită la diferenţa dintre temperatura internă şi temperatura medie a pielii, după cum urmează :

$$\text{Conductanţa} = \frac{\text{viteza de transfer a căldurii}}{\text{temperatura rectală} - \text{temperatura medie a pielii}}$$

După cum este calculată în mod obişnuit, aceasta se exprimă în kcal./oră/grad C referindu-se la conductanţa întregului corp. Cînd corpul este într-o stare de echilibru termic dată, în care nu există nici cîştig şi nici scădere a conţinutului net de căldură, viteza transferului de căldură este egală cu viteza metabolică, şi astfel ea poate fi măsurată (vezi capitolul al 48-lea).

Producerea de căldură. Producerea de căldură este minimă în timpul somnului, ceva mai mare cînd subiectul este în stare de veghe dar *à jeun* şi în stare de repaus şi prezintă creşteri caracteristice după ingerarea alimentelor şi în timpul şi după efortul muscular (capitolul al 48-lea). Contracţiile musculare sînt însoţite de eliberarea unor cantităţi relativ mari de căldură şi toată lumea ştie că munca sau altă activitate musculară contracarează efectul frigului din afară. Tropăitul picioarelor, mişcarea ritmică a braţelor şi masajul mîinilor prin lovire sînt procedee obişnuite de încălzire a extremităţilor în zilele reci. Aceste metode măresc fluxul sanguin şi fac prin urmare să crească temperatura părţii respective, dar ele sporesc de asemenea şi producerea totală de căldură. Tremuratul este o altă reacţie

care dă acelaşi rezultat deoarece producţia bazală de căldură poate fi mai mult decît dublată prin această activitate involuntară a muşchilor scheletali. La animalele normale tremurătura tinde totdeauna să menţină echilibrul de temperatură, iar animalul tremură numai cînd este ameninţat de hipotermie. Efortul voluntar, pe de altă parte, poate sau să păstreze sau să distrugă echilibrul, în raport cu condiţiile mediului înconjurător în momentul efectuării exerciţiului. În zilele reci, căldura astfel produsă contribuie la menţinerea temperaturii corpului, dar în zile calde efortul multiplică problemele unei pierderi adecvate de căldură.

De mulţi ani fiziologii încearcă să dovedească veracitatea sau falsitatea ipotezei că viteza producerii de căldură poate fi modificată prin mecanisme care nu implică contracţia muşchilor scheletali. Animalele mici de experienţă ca şobolanii sînt în mod evident capabile să-şi varieze viteza de producere a căldurii în interval de cîteva ore printr-un mecanism la care participă hormonii glandei tiroide, ai corticosuprarenalei şi, poate, ai medulosuprarenalei, fără vreo modificare evidentă nici în activitatea musculară voluntară şi nici în cea involuntară. Hormonii secretaţi de aceste glande par să favorizeze reacţiile metabolice producătoare de căldură atunci cînd animalele normale sînt expuse la frig. Nu este sigur dacă la om are loc o reacţie similară ; omul se apără împotriva frigului prin îmbrăcăminte şi căldură artificială, cu rezultatul că modificările de viteză a producerii fiziologice de căldură sînt mai puţin importante decît la animalele inferioare. Totuşi, astfel de modificări se produc după expuneri prelungite la temperaturi ambiante neobişnuite ; în acest caz, ele sînt considerate ca făcînd parte din tipul de reacţie cunoscută ca „aclimatizare".

Pierderea de căldură. *Procesele fizice.* Căldura corporală este pierdută în mod normal prin 3 procese fizice : radiaţia, conducţia şi vaporizarea apei, importanţa lor relativă variind cu condiţiile mediului. DuBois şi Hardy au apreciat că în condiţii experimentale în laborator, la o temperatură externă de 70—80°F, pierderea prin radiaţie reprezintă 60—65% din total, iar pierderea prin evaporare aproximativ 20—30% [12]. Aceste cifre se modifică mult, desigur, în raport cu variaţiile temperaturii externe, după cum se vede în fig. 565, care reprezintă rezultatele obţinute de DuBois şi colaboratorii săi, pe un subiect complet desbrăcat, în condiţii „bazale", expus la temperaturi variabile într-un calorimetru de respiraţie. La temperaturi joase, radiaţia este factorul principal în pierderea căldurii, în timp ce la temperaturi de 34—35°C (93—95°F) radiaţia şi conducţia descresc şi pierderea căldurii se produce numai prin vaporizare. Datele din tabelul 33, compilate de Rubner *, din experienţele efectuate pe un cîine à jeun, ilustrează aceleaşi fenomene generale la alte specii.

Radiaţia este transferul de căldură de la suprafaţa unui obiect la aceea a unui alt obiect fără să existe un contact fizic între ele. Acest proces poate fi îndeplinit numai dacă există un gradient de temperatură între cele două obiecte dar, cînd transferul progresează, gradientul de temperatură tinde să dispară pe măsură ce obiectul mai cald pierde căldură iar obiectul mai rece cîştigă căldură. Corpul radiază căldură spre fiecare obiect relativ rece din apropierea lui — mobila unei încăperi şi podeaua, pereţii şi tavanul ei, pavajul, clădirile, sau orice altă suprafaţă naturală sau artificială.

* Lusk a dat o bună interpretare numeroaselor contribuţii ale lui Rubner la studiul metabolismului [21].

Radiaţia poate constitui un impediment în reglarea fiziologică a temperaturii, deoarece radiaţia poate transfera căldura într-o direcţie dezavantajoasă pentru corp. Cînd obiectele înconjurătoare sînt capabile să radieze căldură corpului, fiindcă ele sînt mai calde decît suprafaţa pielii, căldura nu este necesară în mod obişnuit deoarece producţia bazală de căldură este egală cu necesitatea momentului sau o depăşeşte; iar într-un mediu rece,

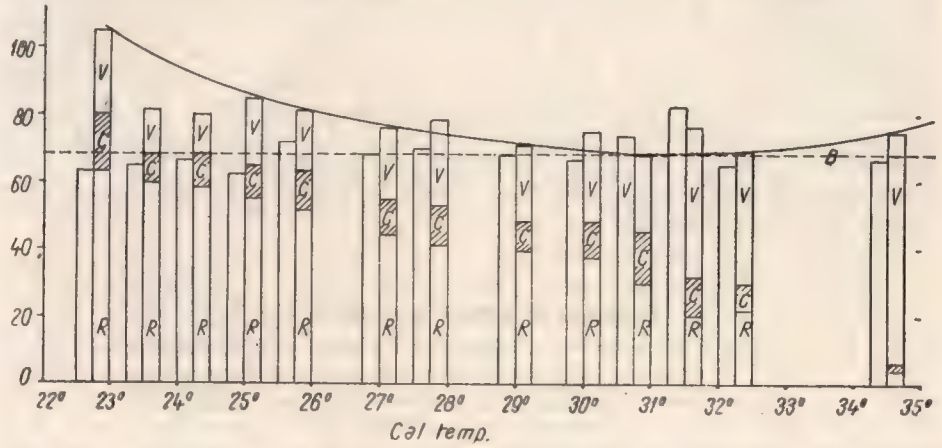


Fig. 565. — Modificările în producerea şi pierderea de căldură la un subiect de sex masculin, complet dezbrăcat, în condiţii bazale, la temperaturi exterioare variabile. Coloanele albe din stînga indică producerea de căldură; coloanele din dreapta, eliminarea de căldură; *V* — vaporizarea; *C* — convecţia; *R* — radiaţia. Cifrele de-a lungul ordonatei indică numărul de calorii pe oră, cele de-a lungul abscisei indică temperatura, în centigrade. (După DuBois, *Bull. N. Y. Acad. Med.*, 1939, Ser. 2, *15*: 143).

cînd corpul are nevoie să-şi păstreze căldura, aceasta poate fi cedată obiectelor mai reci din vecinătate. În experienţa lui DuBois şi a colaboratorilor săi, de exemplu, la o temperatură înconjurătoare de 23°C o cantitate mare din căldura pe care corpul cu greu îşi putea permite să o piardă, a fost pierdută prin radiaţie, dar la o temperatură de 34°C nu s-a produs virtual nici o pierdere prin radiaţie (fig. 565). E adevărat că există excepţii la această generalizare; căldura radiantă a soarelui reflectată de suprafaţa zăpezii face posibil ca un om să schieze îmbrăcat cu haine subţiri chiar dacă temperatura aerului este destul de joasă, şi temperatura suprafeţelor radiante poate fi reglată artificial cu ajutorul unui sistem de încălzire sau răcire, pentru a facilita mai degrabă decît pentru a îngreuna procesul de reglare a temperaturii.

Conducţia este o cale mai puţin importantă de pierdere a căldurii; ea implică transferul de căldură la orice substanţă care vine în contact cu corpul — aerul care acoperă pielea, îmbrăcămintea, aerul respirator care este încălzit în căile respiratorii şi în plămîni, şi substanţele alimentare şi apa introduse în tractul gastrointestinal, în plus faţă de alte obiecte fizice cu care venim în contact din cînd în cînd. Pe de altă parte, aici direcţia transferului de căldură tinde în mod obişnuit să se opună necesităţii corpului; aerul rece răceşte corpul în continuare, iar aerul cald intensifică problema pierderii de căldură. Prin reglarea artificială a temperaturii aeru-

lui ambiant, situaţia poate fi îmbunătăţită; elementele de condiţionare a aerului funcţionează după acest principiu: iarna procură aer cald iar vara aer rece pentru a minimaliza şi respectiv a accelera pierderea de căldură. (De asemenea, aceste dispozitive răcesc obiectele din jur, făcînd astfel posibilă o pierdere de căldură prin radiaţie). Un al treilea proces fizic, evaporarea apei îndepărtează căldura de pe suprafaţa pielii şi din tractul respirator deoarece 1 g de apă consumă ceva mai mult decît 0,6 kcal. din jurul său atunci cînd trece din starea lichidă în starea de vapori la o temperatură de aproximativ 33°, în condiţii fiziologice [14]. Deoarece pielea şi membranele respiratorii sînt totdeauna umede, căldura este pierdută continuu pe această cale, cu excepţia cazului cînd aerul din jurul corpului este aşa de saturat cu apă încît evaporarea nu poate avea loc. Cînd aerul este uscat, ca în deşert, apa se evaporă aproape instantaneu de pe piele; prin urmare, prevenirea supraîncălzirii este mult mai uşoară într-un climat cald, uscat, decît într-un climat cald, umed.

Tabelul 33

Pierderea de căldură la cîinele *à jeun*

Temperatura	*Pierderea de calorii prin radiaţie şi conducţie*	*Calorii pierdute prin evaporare*	*Totalul caloriilor metabolismului*
7°C	78,5	7,9	86,4
15	55,3	7,7	63,0
20	54,3	10,6	55,9
25	41,0	13,2	54,2
30	33,2	23,0	56,2

Mecanismele fiziologice. Pierderea căldurii din corp se produce în primul rînd la nivelul a două suprafeţe, pielea şi epiteliul aparatului respirator; cantitatea de căldură pierdută depinde de întinderea suprafeţei şi de umiditatea acesteia, de temperatura aerului şi umiditatea lui relativă, şi de viteza curentului de aer de pe acea suprafaţă. Pentru orice gradient de temperatură între corp şi mediul lui înconjurător, transferul total de căldură variază în mod direct cu întinderea suprafeţei. Acesta este motivul pentru care o persoană mai grasă pierde în mod normal mai multă căldură decît una mai slabă şi de ce obezii pierd mai multă căldură decît subiecţii normali (capitolul al 48-lea). Mărimea suprafeţei expuse este influenţată şi de postura corpului. Poziţia braţelor, de exemplu, hotărăşte dacă schimbul de căldură se poate produce la nivelul suprafeţei axilare. La animalele de experienţă expuse la frig, o reducere considerabilă a suprafeţei de piele expusă este realizată atunci cînd animalul ia o formă sferoidă prin adducţia membrelor inferioare şi prin flectarea coloanei vertebrale; o creştere corespunzătoare însoţeşte expunerea la cald ca rezultat al abducţiei extremităţilor şi al extensiei coloanei vertebrale. Modificări similare ale suprafeţei expuse din epiteliul respirator se pot produce în acelaşi mod, în special la acele animale care prezintă polipnee în mediile calde.

Deoarece pierderea de căldură, atît prin radiaţie cît şi prin conducţie, este proporţională cu gradientul de temperatură dintre suprafaţa corpului

şi mediul lui ambiant, este de un interes considerabil posibilitatea animalului de a modifica temperaturile respective. Omul creează temperaturi înconjurătoare după propria sa alegere, prin construirea locuinţelor prevăzute cu sisteme artificiale de încălzire şi răcire ; în acest mod, el poate obţine un gradient de temperatură favorabil, oricare ar fi condiţiile meteorologice naturale. Animalele inferioare obţin acelaşi rezultat general prin deplasarea dintr-un mediu într-altul, însă posibilitatea lor de alegere este evident mai limitată decît la oameni. Modificările temperaturii de pe suprafaţa corpurilor, pe de altă parte, sînt realizate la om şi la animalele inferioare prin activitatea a 3 mecanisme fiziologice diferite. În primul rînd, temperatura suprafeţei este determinată în mare măsură de uşurinţa cu care căldura este transportată din profunzime spre suprafaţa corpului, adică de conductanţa ţesuturilor. Acest transport este îndeplinit parţial de conducţia prin ţesuturi şi prin lichidele tisulare, un proces care nu poate fi uşor modificat în sens cantitativ ; dar, mai important decît acesta este faptul că transportul de căldură la suprafaţa corpului este efectuat de sîngele circulant. Apa, prezentă în sînge într-o proporţie de aproximativ 80% din volum, are o capacitate termică mare, şi prin urmare poate să absoarbă cantităţi de căldură relativ mari din părţile mai calde ale corpului şi să cedeze această căldură în regiunile mai reci. În circulaţia cutanată, căldura este de obicei cedată de sînge, a cărui temperatură scade prin aceasta în timp ce temperatura pielii creşte. Cantitatea totală de căldură transportată la o zonă dată este condiţionată de viteza fluxului sanguin prin acea zonă. Arteriolo-constricţia încetineşte viteza fluxului sanguin, transferul total de căldură de la sînge la piele tinde să se micşoreze, iar pielea rămîne rece ; dilatarea arteriolară însă accelerează viteza fluxului, schimbul de căldură poate fi efectuat într-o cantitate mare, iar pielea se încălzeşte. În cele din urmă, temperatura pielii ar putea egala pe cea a sîngelui circulant, dacă nu ar interveni celelalte mecanisme descrise pe scurt.

Temperatura suprafeţei depinde şi de uşurinţa cu care căldura este transferată de la corp la mediul înconjurător şi vice versa ; dacă conducţia sau radiaţia sînt întîrziate prin interpunerea unui material termoizolator, temperatura de la suprafaţă va suferi o modificare corespunzătoare. Cu o izolare efectivă, deşi temperatura pielii poate rămîne la un nivel ridicat sub îmbrăcăminte, viteza pierderii de căldură poate fi mult redusă deoarece, în măsura în care pierderea de căldură este afectată, corpul şi-a înlocuit suprafaţa lui naturală cu una artificială (îmbrăcămintea) care are o temperatură care diferă doar cu cîteva grade de cea a mediului ambiant. Îmbrăcămintea izolatoare poate fi destinată atît pentru apărarea împotriva căldurii cît şi împotriva frigului, dar omul are nevoie de această apărare în mod obişnuit numai cînd este expus la temperaturi neobişnuit de ridicate, de exemplu, temperaturile întîlnite de pompieri, la care îmbrăcămintea de asbest îngăduie omului să supravieţuiască unor scurte expuneri la căldură extrem de mare. Pielea animalelor inferioare îşi poartă materialul propriu de izolare sub formă de păr sau blană. Prin fenomenul de *oripilaţie*, zbîrlirea părului, grosimea stratului de aer rău conducător prins între firele de păr poate fi mărită iar gradientul de temperatură între suprafaţa învelişului păros şi un mediu rece poate fi redus. Într-un mediu cald, părul stă turtit asigurînd doar un strat subţire de izolare care transferă mai uşor căldura de la piele la mediul ce înconjură animalul. Deci materialul izolator, fie îmbrăcăminte, fie blană, limitează schimbul cutan de căldură prin înlo-

cuirea gradientului de temperatură dintre corpul unui subiect dezbrăcat şi mediul său ambiant cu 3 gradiente de acest fel. Unul din aceste 3 gradiente există între piele şi suprafaţa interioară a izolării, un alt gradient — între suprafaţa exterioară de izolare şi mediul ambiant, iar al treilea gradient este între suprafaţa interioară şi suprafaţa exterioară a izolării. Eficienţa îmbrăcăminţii în descreşterea pierderii de căldură este proporţională cu mărimea acestui al treilea gradient, care, la rîndul lui, depinde de natura şi de grosimea substanţei rău conducătoare.

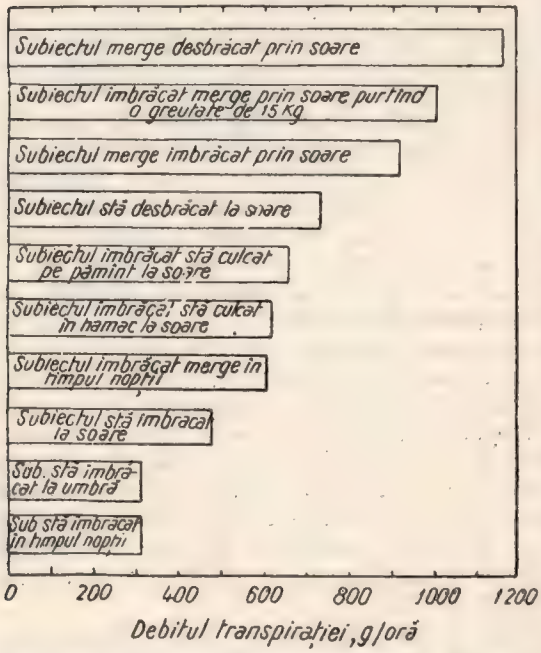


Fig. 566. — Vitezele de transpiraţie în 10 condiţii de expunere în pustiu la o temperatură a aerului de 100°F termometru uscat. (După Gosselin, p. 64, în Adolph şi colab.: *Physiology of man in the desert*, New York, Interscience Publishers Inc., 1947).

În sfîrşit, temperatura suprafeţelor corporale este modificată de umiditatea suprafeţei, deoarece aproximativ 0,6 kcal. de căldură se pierd prin vaporizarea fiecărui gram de apă din membranele respiratorii sau din piele. Există o anumită cantitate de apă, în general mică, atingînd la om aproximativ 50 ml/oră, care este permanent pierdută din aceste două suprafeţe fiindcă sînt umede; acest fenomen este cunoscut ca „pierderea insensibilă de apă", pentru a-l deosebi de transpiraţie, aceasta fiind „pierderea sensibilă". Din cauză că umiditatea căilor respiratorii nu este supusă unor variaţii mari, modificările cantitative ale vitezei de pierdere a căldurii pot fi realizate numai prin modificarea întinderii suprafeţei expuse. În hiperpnee, o creştere mare a cantităţii totale de căldură pierdută din gură şi din tractul respirator este efectuată prin expunerea la aer a unei suprafeţe mai mari din epiteliul oral şi lingual. Viteza de trecere a fluxului de aer peste aceste suprafeţe este de asemenea o variabilă fiziologică şi, ca o parte integrantă a răspunsului prin dispnee, mişcarea aerului este extrem de mult sporită prin respiraţia rapidă, superficială. În ciuda vitezei crescute de evaporare astfel realizată, epiteliul este menţinut umed printr-un flux mai abundent din glandele salivare. Viteza pierderii de căldură la om este modificată în mod similar prin evaporarea apei, dar excesul de apă nu se evaporă din membranele respiratorii ci din suprafaţa pielii (fig. 566). Dill 10 a comunicat o viteză maximă de evaporare a apei de peste 1,6 litri/oră în timpul muncii într-o atmosferă caldă, uscată. Aceasta reprezintă echivalentul a 870 kcal./oră, sau aproximativ 7 000 kcal, în timpul unei zile de 8 ore. Cea mai mare parte din apa care face posibilă această evaporare este secretată de glandele sudoripare.

Rolul sistemului nervos central în termoreglare. Toate reacţiile care au fost identificate în menţinerea echilibrului termic sînt sub controlul sistemului nervos central. Acest control este exercitat prin nervii motori, atît somatici, cît şi viscerali şi posibil prin hipofiza anterioară şi alte glande endocrine. Fibrele motorii somatice activează muşchii respiratori, care produc hiperpnee, ca şi muşchii trunchiului şi ai extremităţilor responsabili pentru postură, pentru activitatea „voluntară" şi pentru tremurat. Neuronii motori viscerali ai sistemului nervos autonom activează vasele sanguine cutane, glandele sudoripare şi muşchii piloerectori ai foliculilor piloşi. Deci, menţinerea unei temperaturi corporale relativ constante poate necesita participarea diverselor niveluri ale sistemului nervos central şi integrarea activităţii acestor niveluri. Unde se realizează această integrare este o problemă destul de importantă.

Reglarea efectuată de hipotalamus. Integrarea reacţiilor care menţin echilibrul termic este îndeplinită în hipotalamus, porţiunea ventrală a diencefalului care este situată înapoia chiasmei optice, deasupra hipofizei, şi rostral faţă de pedunculii cerebrali ai creierului mijlociu. Hipotalamusul funcţionează ca un reglator capabil să modifice viteza producerii de căldură şi a pierderii de căldură prin influenţa sa asupra neuronilor motori somatici şi viscerali ai trunchiului cerebral şi măduvei spinării [28]. Hipotalamusul anterior este considerat în mod obişnuit ca fiind responsabil de protecţia împotriva mediilor calde ; hipotalamusul posterior asigură rezistenţa la frig.

Termoreceptorii. Prin neuronii motori somatici şi viscerali ai creierului şi măduvei spinării, hipotalamusul modulează în mod normal viteza formării şi pierderii de căldură în aşa fel încît temperatura centrală sau profundă a unui individ în repaus este aproape constantă, în ciuda variaţiilor largi ale temperaturii mediului ambiant şi ale stării fiziologice a corpului (fig. 567). Este important să ne întrebăm care este modul în care această parte a diencefalului este pusă în acţiune şi care sînt factorii care determină la un moment dat dacă intră în joc mecanismele pierderii de căldură sau cele de conservare a căldurii. Două mecanisme sensibile, unul central şi celălalt periferic, par să se influenţeze reciproc în această reglare. Cel central este format din neuronii termosensibili din hipotalamusul anterior ; existenţa lui a fost demonstrată pentru prima oară de Barbour [2] în experienţele în care el a încălzit şi răcit această porţiune a creierului. Magoun şi colaboratorii săi [22] au putut ulterior să activeze selectiv anumite mecanisme ale pierderii de căldură (polipneea, hiperpneea şi transpiraţia), prin încălzirea hipotalamusului anterior al pisicilor cu curenţi de înaltă frecvenţă (fig. 568—569). Regiunea care răspunde cel mai bine este situată în regiunea suprachiasmatică şi preoptică, dar o zonă cu o sensibilitate mai mică se extinde în sens caudal, intrînd în partea dorsală a hipotalamusului. Mai recent, experienţa a fost repetată de Fusco în laboratoarele lui Hardy şi Hammel, folosind cîini neanesteziaţi cărora li s-au implantat electrozi (fig. 570).

Dacă hipotalamusul anterior este lezat în mod intenţionat, o dată cu revenirea din anestezie apare febra şi, dacă animalul supravieţuieşte, este urmată de un deficit permanent de reglare cînd animalul este expus la medii calde. Toate aceste dovezi sugerează că hipotalamusul anterior este sensibil la căldură şi că el are funcţia de a proteja animalul împotriva hipertermiei. Pe de altă parte, se pare că partea caudală a hipotalamusului

ar proteja animalul împotriva răcirii. Cînd se produc leziuni întinse în hipotalamusul caudal, animalul devine inactiv; postura lui nu este normală, el nu mai este în stare să se alimenteze spontan, nu frisonează şi nici nu prezintă oripilaţie în mediile reci şi, pe scurt, este aproape poikiloterm

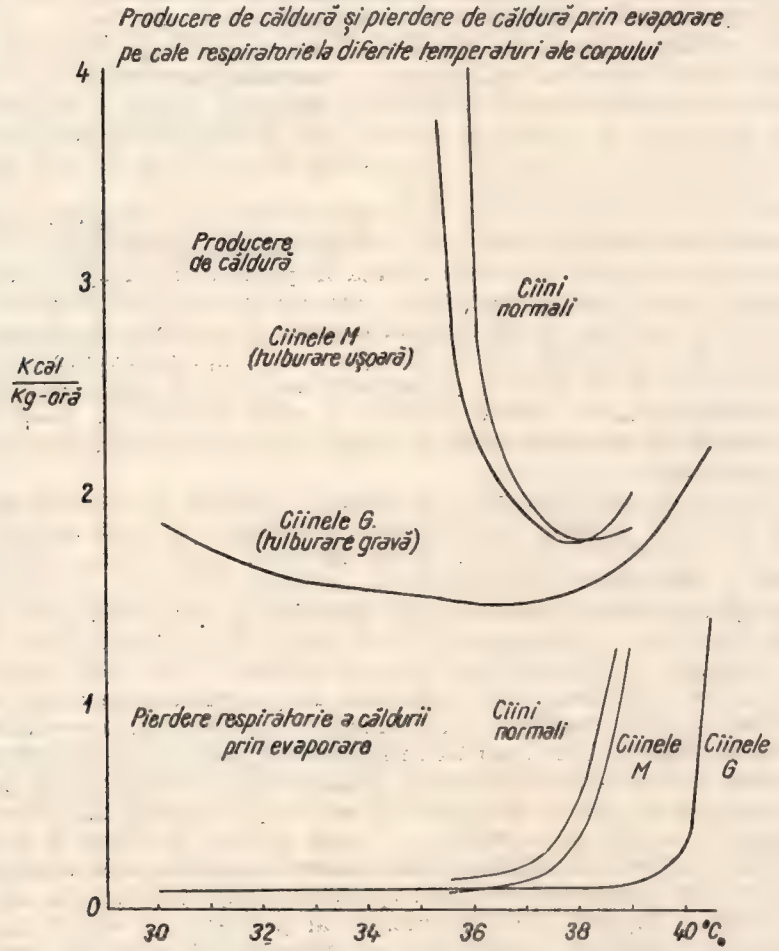


Fig. 567. — Reprezentarea grafică a relaţiei între temperatura corpului (abscisa) şi viteza metabolică (ordonata superioară) sau pierderea căldurii prin evaporare (ordonata inferioară). Cîinii normali prezintă o viteză metabolică crescută cînd temperatura corpului scade sub 37° şi o pierdere mai mare de căldură prin evaporare la o temperatură a corpului de 38° sau peste. Cîinii cu leziune hipotalamică (cîinii M. şi G.) prezintă deficienţă, atît în producerea de căldură dintr-un mediu rece, cît şi în pierderea de căldură prin evaporare într-un mediu cald, mărimea deficienţei depinzînd de extinderea şi poziţia leziunii hipotalamice. Cîinele G. nu a prezentat aproape nici un răspuns metabolic în mediul rece. (După Hammel H. T., citat din Thompson R. H., Ph. D. dissertation, University of Pennsylvania, 1959).

în stadiul acut. Cu leziuni mai mici şi în stadiul cronic aceste animale au o temperatură rectală normală dacă sînt ţinute într-o cameră la temperatură obişnuită; se pot totuşi demonstra deficite de reglare prin expunerea, fie la un mediu rece, fie la unul cald (fig. 567).

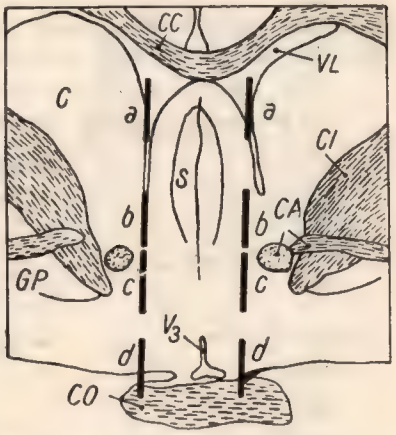


Fig. 568. — Secţiune transversală prin creier de pisică. Poziţiile a 2 electrozi în cursul încălzirii sînt prezentate în *a, b, c* şi *d*. *CA* — comisura anterioară; *C* — nucleul caudat; *CC* — corpul calos; *GP* — *globus pallidus*; *CI* — capsula internă; *VL* — ventriculul lateral; *CO* — chiasma optică; *S* — sept; V_3 — ventriculul al III-lea. (După Magoun şi colab., *J. Neurophysiol.*, 1938, *1*: 101).

Mecanismul periferic include terminaţiile termosensibile ale pielii, membranele mucoase etc., unde reflexele încep atunci cînd temperatura ambiantă este modificată [3]. În condiţii naturale, toate mecanismele motorii

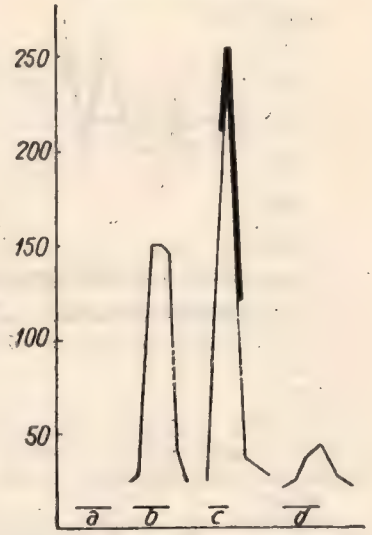


Fig. 569. — Grafic prezentînd răspunsurile respiratorii respective obţinute prin încălzirea în poziţiile a, b, c şi d din figura 568. Viteza respiratorie este prezentată pe ordonată; dispneea este indicată printr-o linie groasă. Perioada *a* reprezintă 5 minute. Ceilalţi timpi sînt proporţionali. (După Magoun şi colab., *J. Neurophysiol.*, 1938, *1*: 101).

ale reglării temperaturii pot fi puse în acţiune fără vreo modificare evidentă a temperaturii centrale a corpului, cu condiţia ca hipotalamusul însuşi să fie normal. Aceasta sugerează că mecanismul periferic este eficient prin integrările care au loc în hipotalamus. Dacă temperatura profundă nu s-a modificat, nu poate exista un stimul pentru neuronii senzitivi din hipotalamus şi, în plus, constanţa temperaturii profunde este o dovadă că hipo-

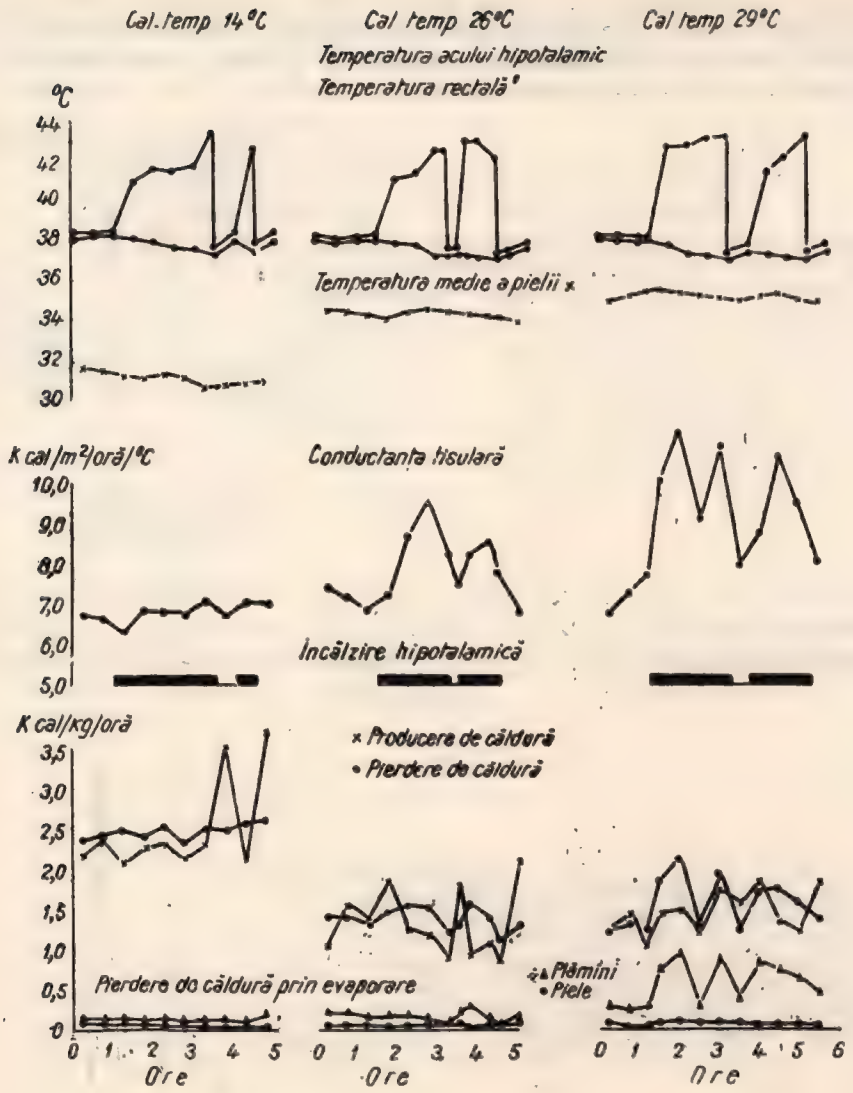


Fig. 570. — Grafice prezentînd răspunsurile de la un cîine neanesteziat în timpul încălzirii locale a hipotalamusului cu ajutorul unor electrozi implantați. Experiențele au fost efectuate la 3 temperaturi ambiante diferite : 14°, 26° și 29°. De sus în jos, curbele reprezintă : temperatura hipotalamică, temperatura rectală și temperatura medie a pielii ; conductanța tisulară și timpul de încălzire hipotalamică, producerea și pierderea de căldură ; pierderea de căldură prin evaporare pulmonară și cutanată. Aceste date demonstrează sensibilitatea mecanismului hipotalamic la încălzirea locală și arată că natura răspunsurilor cîinelui depinde de temperatura ambiantă. De exemplu, la 29° încălzirea locală a dus la o creștere a conductanței tisulare și a pierderii de căldură prin evaporare, fenomene care nu au fost observate la 14°. (Fusco Madeline M., Ph. D. dissertation, University of Pennsylvania, 1959).

talamusul însuşi funcţionează adecvat. Prin urmare, este clar că hipotalamusul are două funcţiuni separabile în această reglare — ca integrator al tuturor informărilor utile sistemului nervos relative la temperatură şi ca element senzorial capabil de a furniza un tip specific de informare, temperatura centrală sau profundă a corpului.

Reflexele periferice, mai degrabă decît receptorii centrali, par să reprezinte fundamentul reglării cînd un animal *à jeun* şi în repaus este

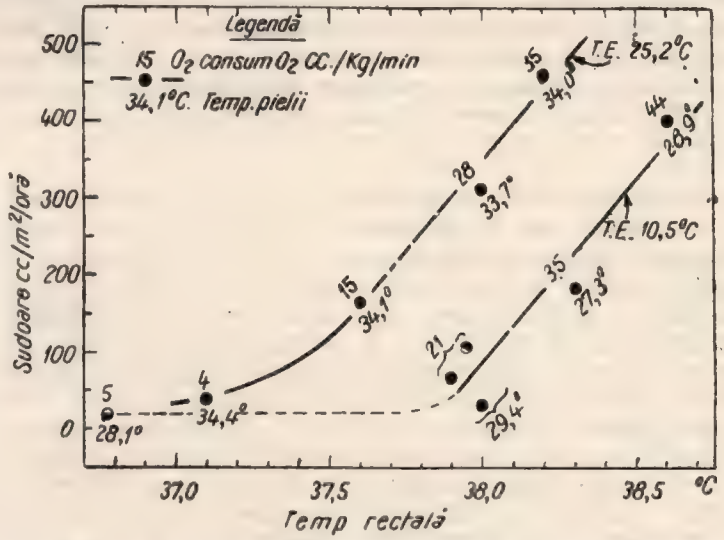


Fig. 571. — Raportul dintre debitul transpiraţiei şi creşterea temperaturii rectale. Creşterile temperaturii rectale au fost produse prin intensificarea progresivă a travaliului, aşa cum indică consumul O_2 al subiectului. Travaliul intensificat nu influenţează temperatura pielii. (După Robinson, p. 212, în Newburgh: *Physiology of heat regulation and the science of clothing*, Philadelphia, W. B. Saunders Co., 1949).

expus la cald sau la rece. Receptorii centrali, pe de altă parte, par a funcţiona atunci cînd temperatura nu este singura variabilă care trebuie reglată într-un cadru dat de împrejurări. De exemplu, în timpul efortului, distribuţia sîngelui în corp, viteza ventilaţiei pulmonare, postura, activitatea muşchilor scheletali etc. nu pot fi controlate exclusiv în scopul reglării temperaturii, iar temperatura centrală variază în acest caz în raport cu intensitatea efortului şi cu temperatura ambiantă (fig. 571). În aceste condiţii, modificarea temperaturii profunde este destul de mare pentru a activa neuronii mecanismului central, care devine atunci mai important decît reflexele periferice.

F e b r a. Prin definiţie, cuvîntul *febră* se referă la orice stare în care temperatura corpului este deasupra limitei normale de 98°—99° F pentru temperatura bucală şi 99—100° F pentru cea rectală. Orice astfel de ridicare a temperaturii înseamnă că corpul conţine mai multă căldură decît înainte de a fi început febra; o dată cu instalarea febrei, fie că a descrescut viteza de pierdere a căldurii, fie că a crescut viteza producerii de căldură, sau ambele modificări au avut loc. În realitate, instalarea febrei este de obicei

indicată prin reacţiile normale observate cînd un subiect este expus la frig-frison, oripilaţie („piele de gîscă"), vasoconstricţie cutană şi absenţa transpiraţiei. Toate acestea contribuie la mărirea cantităţii totale de căldură pe care o conţine corpul înăuntrul său. Sfîrşitul unui acces febril, pe de altă parte, se caracterizează prin reacţiile normale din expunerea la cald; relaxare musculară, transpiraţie şi vasodilataţie cutană. În acest mod, căldura suplimentară depozitată în prealabil este cheltuită destul de rapid, iar temperatura corpului revine la nivelul normal. Atît instalarea cît şi încetarea febrei sînt efectuate prin activitatea mecanismelor care sînt responsabile în mod normal pentru echilibrul termic, iar febra este anormală numai prin faptul că mecanismele de producere şi de conservare a căldurii sînt puse în acţiune într-un moment în care, aparent, intervenţia lor nu este necesară deoarece nu există nici un pericol de tulburare a echilibrului termic.

Dacă hipotalamusul este considerat ca fiind un „termostat fiziologic", febra este o stare în care termostatul a fost reglat la un nivel mai înalt decît cel normal. Modul în care s-a produs aceasta nu este cunoscut, dar acest fenomen rezultă în mod evident din acţiunea directă asupra neuronilor hipotalamici. Prin mijloace pînă în prezent nedescoperite, neuronii regiunilor hipotalamică anterioară şi preoptică sînt inhibaţi iar cei din hipotalamusul posterior sînt stimulaţi pentru a încerca să se realizeze un nou echilibru la un nivel mai înalt. Răspunsul nu este o modificare conform legii „tot sau nimic", deoarece febra poate fi încadrată aproape oriunde în cadrul limitelor dintre temperatura normală şi cea letală; mai mult încă, fluctuaţiile de temperatură sînt observate în mod obişnuit. Totuşi, în ciuda apariţiei frecvente a hipertermiei şi a utilizării ei clinice largi ca un indice al evoluţiei bolii, semnificaţia fiziologică a acestei stări nu este cunoscută, şi nu se ştie încă sigur dacă, de exemplu, febra grăbeşte vindecarea din infecţie.

Rezumat. În sfîrşit, pentru a reveni la problema generală a schimbului energetic şi a echilibrului normal între aport şi consum, semnificaţia pierderii fiziologice de căldură poate fi rezumată astfel: viteza la care substanţele alimentare sînt transformate în căldură poate să varieze ca răspuns la eforturile impuse corpului de temperatura ambiantă. Căldura este produsă în aparenţă fără să se ia în considerare echilibrul energetic general care trebuie să fie menţinut, oricare ar fi situaţia, prin activitatea mecanismelor ce controlează aportul alimentar (vezi mai sus). Altfel exprimat, balanţa energetică poate fi uşor sacrificată de mecanismele care păstrează echilibrul termic. Totuşi, în ce priveşte reglarea temperaturii, corpul nu depinde numai de modificările vitezei de producere a căldurii, deoarece există şi mecanisme speciale pentru creşterea şi descreşterea vitezei de pierdere a căldurii *per se*.

Reglarea depozitării de energie

Natura rezervelor de energie. Între procesul aportului alimentar şi procesul cheltuirii de energie se interpune un fel de „amortizor" fiziologic, capabil să mijlocească interacţiunea cererii şi ofertei. Acest amortizor este compus din energia chimică de rezervă depozitată în interiorul celulelor. El este „elastic", putînd să se lărgească pentru a conserva surplusul de energie al regimului sau să se contracte pentru a ceda aceste substanţe în

perioadele de forţă majoră sau cînd regimul este insuficient. Procesul de depozitare este considerat ca pozitiv cînd rezervele se acumulează şi negativ cînd aceste rezerve se consumă. Schoenheimer şi colegii lui [31] au constatat că există un continuu schimb reciproc între proteinele alimentare şi proteinele celulare şi că interacţiuni similare se dezvoltă de asemenea între grăsimile din hrană şi grăsimile de depozit. O moleculă depozitată într-o celulă nu este fixată permanent acolo, ci poate fi luată din nou de sînge sau de limfă, în timp ce locul ei iniţial din celulă este luat de o moleculă care a putut fi abia recent absorbită din hrana animalului. Schoenheimer denumeşte acest fenomen „starea dinamică a constituenţilor corpului". Este evident că termenii de depozitare pozitivă sau negativă nu au decît o semnificaţie relativă, deoarece, dacă se dezvoltă un continuu schimb reciproc, depozitarea pozitivă înseamnă doar că viteza de depozitare depăşeşte pentru moment viteza de reabsorbire a compusului respectiv — adică, rezultatul net este de semn pozitiv. Depozitarea negativă se produce cînd rezervele se consumă mai repede decît există posibilitatea de înlocuire.

Rezervele de glucide. Glicogenul din muşchii scheletali, inimă şi ficat, constituie principala rezervă de hidraţi de carbon a mamiferelor. În starea postabsorbtivă se consideră că corpul omenesc conţine 100—150 g de glicogen ceea ce este echivalentul a 400—600 kcal. de căldură; din această cantitate, numai aproximativ 1/10 se găseşte în ficat, iar restul este depozitat în interiorul celulelor musculare. Ingerarea unor alimente care conţin hidraţi de carbon duce: 1) la o creştere accentuată a glicogenului din ficat, care poate atinge în acest caz pînă la 75 g sau 5% din greutatea organului şi 2) la o creştere mai puţin impresionantă, dar totuşi importantă a glicogenului muscular. Pe de altă parte, efortul muscular produce o scădere a glicogenului din muşchi. La animalul normal această pierdere este numai temporară, deoarece nivelul de repaus este refăcut din glucoza plasmei circulante; glucoza din plasma circulantă este refăcută de ficat, fie din propriul său glicogen, fie prin gliconeogeneză, adică prin transformarea proteinelor în hidraţi de carbon. Chiar în condiţiile cele mai favorabile cantitatea totală a glucidelor de rezervă nu este mare, iar glicogenul este important nu din cauza cantităţii sale totale, ci din cauza posibilităţii unei primeniri rapide şi a unei depozitări tranzitorii, ambele aceste fenomene tinzînd să adapteze aprovizionarea energetică la consumul energetic dintr-un moment dat. În consecinţă, o cantitate mică dar adecvată de glucide este totdeauna disponibilă pentru aprovizionarea acelor celule care nu utilizează alte substanţe nutritive, pentru celulele care nu sînt capabile să-şi facă rezerve proprii, şi pentru procurarea diferiţilor intermediari ai ciclului acizilor tricarboxilici. Totuşi, din cauză că ficatul este capabil să transforme anumiţi aminoacizi în glucoză, proteinele tisulare reprezintă o posibilitate largă de aprovizionare cu hidraţi de carbon, care depăşeşte în mare măsură hidraţii de carbon prezenţi sub această formă în corp în orice timp.

Ca numeroase alte reacţii biologice reversibile, depozitarea glucidelor poate fi de semn negativ sau pozitiv, iar direcţia reacţiei pare să fie determinată de nivelul glucidelor în lichidele din corp. Dacă glicogenul hepatic este scăzut iar glucoza din sînge este relativ ridicată (deoarece zahărul este absorbit din intestin), reacţia în ficat se desfăşoară în sensul sintezei glicogenului. Dar dacă glicogenul hepatic este relativ abundent iar glucoza este rapid utilizată de ţesuturi, reacţia se desfăşoară în sensul

descompunerii glicogenului (glicoliză). O corelaţie similară există între glucoza din sînge şi glicogenul din muşchi. Direcţia reacţiei se conformează aparent legii acţiunii maselor şi, deşi se ştie că numeroase modificări chimice intermediare sînt incluse în transformarea glucozei în glicogen, sau vice-versa, este posibil să prevedem direcţia întregilor serii de reacţii dacă cunoaştem nivelurile relative de glucoză şi glicogen din interiorul şi exteriorul celulei. Sau, mai corect, este posibil să facem această presupunere din legea acţiunii maselor, cu condiţia ca conţinutul de glicogen al celulei să nu fi atins un anumit nivel maxim, pentru că există o limită pentru cantitatea de glicogen, care poate fi depozitată, fie în ficat, fie în muşchi. Cînd această limită este atinsă, glucoza nu mai este depozitată sub formă de glucide, ci este transformată în grăsime, în care formă poate fi acumulată o rezervă aproape nelimitată de energie, aşa cum vom arăta mai jos. Experienţele pe animale de la care s-au extirpat glandele endocrine caracteristice şi pe animale identice şi în acelaşi timp normale cărora li s-au injectat diferiţi hormoni, au arătat că procesele de sinteză şi de descompunere a glicogenului sînt profund influenţate de organele cu secreţie internă (capitolul al 52-lea).

Rezervele de proteine. Conţinutul total de proteine din corpul unui om care cîntăreşte 70 kg este de aproximativ 14 kg, sau 20% din greutatea corporală. Dacă subiectul experienţei este un adult bine hrănit, adăugarea de proteine la regimul lui alimentar nu produce o depozitare pozitivă însemnată de proteine, ci mai degrabă măreşte excreţia urinară de azot şi depozitarea de grăsime care este formată din reziduurile aminoacizilor dezaminaţi. Dar dacă proteina este îndepărtată din hrană, sau dacă subiectul posteşte, se produce o depozitare negativă cînd proteina tisulară este descompusă pentru a furniza corpului energie şi căldură. Cînd proteinele sau azotul aminoacizilor devin din nou disponibile în hrană în cantităţi destul de mari, se constată o depozitare pozitivă pînă cînd se produce o reconstituire a proteinelor tisulare. Corpul unui adult normal bine hrănit poate fi considerat ca avînd un conţinut de proteine de rezervă de 2—3 kg, sau aproximativ 16% din conţinutul total de proteine. Hormonul de creştere din lobul anterior al hipofizei facilitează retenţia de azot şi sinteza proteinelor, în timp ce extractele de cortex suprarenal măresc cantitatea de azot şi potasiu excretate în urină. Natura acestor reacţii este explicată în capitolele următoare.

Rezervele de lipide. Ca şi depozitarea de glucide şi proteine, depozitarea lipidelor poate fi de semn pozitiv sau negativ; ea este îndeplinită prin reacţii chimice uşor reversibile şi în mod normal se produce un continuu schimb reciproc între substanţele care circulă în sînge şi compuşii deja depozitaţi în ţesuturi. Totuşi, depozitarea de grăsime diferă de depozitarea glucidelor şi proteinelor printr-un amănunt important. Depozitarea pozitivă a glucidelor şi proteinelor se produce numai la animalele nemature, în creştere, sau la adulţii ale căror rezerve au fost epuizate temporar, şi în orice caz există o limită normală peste care conţinutul din corp al acestor două tipuri de compuşi nu poate fi crescut. Cînd depozitele sînt pline, nu se mai poate adăuga nimic. Dar în depozitarea grăsimii pare că aproape nu ar exista limită în ce priveşte cantitatea care poate fi depozitată şi reţinută, fie de tinerii în creştere, fie de adulţi. Depozitarea pozitivă netă poate, evident, să continue pentru o perioadă nedefinită, deoarece depozitele disponibile ale ţesutului subcutanat, peritoneului, ţesutului

subperitoneal, epicardului, mușchiului scheletal și din alte părți ale corpului nu par să se umple vreodată și pot conține împreună mai mult de 100 kg de grăsime. Deoarece valoarea calorigenă a grăsimilor este dublă față de aceea a glucidelor sau a proteinelor, se realizează o oarecare economie de volum prin depozitarea energiei în țesutul adipos, mai ales din cauză că grăsimea, spre deosebire de celelalte substanțe nutritive, este depozitată aproape în stare anhidră.

Reglarea depozitării de lipide de către sistemul nervos central sau de către hormoni a fost deseori afirmată, dar niciodată confirmată ca un factor care determină conținutul total de grăsime din corp. După cum s-a menționat mai înainte în acest capitol, cantitatea de energie depozitată ca grăsime pare să depindă de echilibrul dintre aportul energetic sub formă de travaliu și căldură. Totuși, pentru țesuturi și organe luate în parte, dovezi recente [32] arată că viteza lipogenezei este influențată de prezența sau de absența enzimelor și cofactorilor care ar putea servi ca părți ale sistemelor de reglare (vezi Siperstein). Explicația lui Mayer referitoare la dezvoltarea obezității la șoarecii hiperglicemici obezi este corelată cu această concepție, prin aceea că el conchide că animalele transformă în mod preferențial substraturile în grăsime [24, 25]. Procedînd astfel, ele au o posibilitate limitată de a utiliza anumite substraturi ca surse de energie pentru travaliu și căldură și astfel dovedesc o deficiență în producerea de căldură la frig și un randament energetic mic ca activitate „spontană". Faptul că energia disponibilă este relativ absentă la aceste animale duce la hiperfagie, ca o compensare parțială pentru nevoile lor energetice. Acest tip de obezitate a fost numit „metabolic" ca să se specifice astfel că tipul respectiv de obezitate își are originea într-un defect special al metabolismului intermediar. Hiperfagia, în acest caz, nu este rezultatul unei deficiențe a sistemului de reglare, ci mai degrabă un răspuns al sistemului la o „eroare" metabolică.

Pe de altă parte, anomaliile depozitării de energie pot fi create prin tulburări de reglare. Una din aceste tulburări, care a fost studiată cel mai pe larg, este obezitatea hipotalamică, unde surplusul de energie se produce în special din cauza creșterii aportului alimentar. Poate exista în plus o oarecare scădere a randamentului motor [16] și Brooks a descris o scădere mică dar importantă a vitezei metabolice bazale [5]. Combinația acestor 3 modificări a fost considerată ca o dovadă că hipotalamusul reglează schimbul de energie și stabilește tipul de reglare pe care animalul îl urmează din cînd în cînd. Ca urmare a acestui tip specific de leziune hipotalamică, se stabilește un tip de acumulare a energiei, cu aport excesiv și consum redus, cel puțin în stadiile timpurii ale obezității. Literatura clinică conține numeroase referiri la posibilitatea ca obezitatea umană să-și aibă originea în funcționarea anormală a hipotalamusului. În prezent, această posibilitate nu poate fi nici dovedită nici infirmată, exceptînd că este clar că majoritatea bolnavilor grași nu prezintă leziuni hipotalamice. Poate, după cum a spus Jolliffe, mecanismele lor de reglare sînt mai puțin sensibile și mai puțin precise decît ar trebui să fie [18]. Pe de altă parte, deoarece hipotalamusul este corelat din punct de vedere anatomic cu alte formațiuni ale trunchiului cerebral și ale sistemelor limbice, funcțiunile lui reglatorii pot fi modulate prin activități care se desfășoară în alte părți ale creierului. În mod normal, hipotalamusul poate echilibra diverșii factori ai schimbului energetic, dar natura exactă a echilibrului poate fi influențată în largă măsură de activitatea care se desfășoară în tot sistemul nervos.

Concluzii

În reglarea elementelor variabile ale schimbului energetic, există o „rezervă fiziologică" demonstrabilă sau „limită de siguranţă", ca şi în alte funcţiuni ale corpului. De exemplu, în condiţii de repaus, corpul este capabil, fie să depoziteze un supliment de căldură, fie să piardă căldură prin modificarea temperaturii sale medii. Totuşi, rezerva de căldură nu este mare, iar menţinerea temperaturii corpului depinde mai degrabă de rezervele de producere a căldurii şi de pierderea acesteia. În afară de aceasta, corpul este capabil de o activitate mai intensă decît se poate constata în mod obişnuit ; această capacitate suplimentară de travaliu poate fi privită ca o rezervă, chiar dacă în prezent nu se ştie prea mult despre reglarea ei. În al treilea rînd, depozitarea de energie, prezenţa unei rezerve, este evidentă în cele mai multe împrejurări ; grăsimea din corp constituie o rezervă din care se poate consuma atunci cînd aportul energetic este scăzut. Nu există nici o îndoială că acelaşi principiu se aplică şi aportului alimentar, a cărui reglare ar fi de aşteptat să implice o rezervă sau o limită de siguranţă. Animalele trăiesc desigur în condiţii în care hrana este uneori disponibilă iar alteori rară. Între perioadele de hrănire pot exista intervale cînd căutarea hranei, vînătoarea şi chiar migraţia sînt necesare. Temperatura ambiantă poate fi coborîtă, avînd ca rezultat o cheltuială mare de energie. Deci, reglarea aportului alimentar ar trebui să fie organizată în aşa fel încît, atunci cînd hrana este găsită, animalul să poată mînca mai mult decît simte nevoie imediată şi astfel să supravieţuiască unei perioade ulterioare de post şi să fie în stare să-şi fixeze prînzul următor. Dacă aceasta este adevărat, depozitele de grăsime din corp constituie garanţii de rezervă în reglarea consumării hranei. Mai mult încă, dacă animalul nu suferă niciodată de inaniţie rezerva din aportul alimentar va fi literalmente cumulativă ducînd la o creştere persistentă a greutăţii corpului. Numeroase animale ţinute în laborator, unde hrana este totdeauna disponibilă, prezintă o astfel de creştere în greutate pe care mulţi autori o consideră ca un obstacol pentru sănătate şi longevitate. O metodă similară este utilizată de fermieri pentru îngrăşarea animalelor domestice ; ei hrănesc animalele cu un regim bogat în calorii şi în cantităţi practic nelimitate, activitatea acestor animale fiind restrînsă. Dacă reglarea ar fi astfel organizată încît animalele ar putea să mănînce numai atît cît le este necesar, ele nu ar putea fi îngrăşate prin această tehnică. Susceptibilitatea şoarecilor de laborator faţă de această metodă de îngrăşare variază de la o specie la alta, şi este mai evidentă cînd regimul are un conţinut bogat în grăsimi [13]. Numeroşi observatori au sugerat că acest fenomen poate fi constatat şi la bărbaţi şi femei. Cu o hrană uşor de procurat şi cu un randament de muncă descrescînd din an în an energia se acumulează ca grăsime. Dacă vrem să păstrăm o greutate „ideală", nu trebuie să ne bazăm numai pe mecanismele inconştiente de reglare, ci trebuie să acordăm acestei probleme atenţia noastră conştientă. Dacă am munci mai mult, sau dacă hrana ar fi mai puţin abundentă, probabil că nu am avea această problemă.

Nu trebuie să trecem cu vederea principiul enunţat de Brody [4] că în orice aport alimentar dat există o limită în creşterea greutăţii corporale. Cu cît dimensiunile corpului sînt mai mari, cu atît sînt dificultăţi mai mari pentru menţinerea acestuia. Dacă temperatura ambiantă şi activitatea sînt constante, există o singură mărime pe care corpul poate s-o atingă la un

aport alimentar anumit, deoarece orice creştere peste acea mărime necesită un supliment de energie pentru menţinere. Orice descreştere în dimensiuni produce un surplus de energie care va fi utilizat la refacerea masei corporale iniţiale. Cu condiţia numai ca individul să poată rămîne în viaţă la hrana dată, dimensiunile lui corporale vor ajunge la un echilibru tipic pentru acel aport specific şi consum specific. Nu este nici o dovadă că aceasta implică o „reglare" a greutăţii corpului *prin sine;* dacă urmează o stabilitate în greutatea corporală, aceasta se datoreşte mai degrabă unor cauze fizice şi biochimice decît unui control activ. Reglările active responsabile de greutatea corpului sînt, desigur, reglarea aportului alimentar, reglarea pierderii de căldură şi reglarea activităţii, care împreună hotărăsc care va fi greutatea corpului.

Totuşi aportul alimentar poate fi influenţat de cantitatea de energie depozitată în corp. Poate că dovada cea mai convingătoare este observaţia că animalele supraalimentate în mod forţat şi cărora li se dă apoi hrană *ad libitum* vor refuza să mănînce pînă cînd greutatea corpului lor revine la nivelul presupus normal. Kennedy [19] şi Hervey [15] au recurs la o ipoteză lipometabolică pentru ca să explice comportamentul de alimentare al şobolanilor cu obezitate hipotalamică, sugerînd că animalele se supraalimentează pînă cînd realizează o rezervă nouă, mărită, de grăsime. Ei cred că mărimea depozitelor de grăsime este reflectată de nivelurile schimbătoare ale unor substanţe prezente în lichidele din corp. Desigur, cantitatea de hrană ingerată este determinată în mare măsură de destinaţia pe care o au alimentele. De exemplu, se ingeră mai multă hrană cînd aminoacizii sînt utilizaţi pentru creştere decît atunci cînd ei sînt dezaminaţi pentru oxidare sau pentru sinteza lipidelor. Cum decelează corpul aceste variaţii ale metabolismului şi, deci, cum îşi modifică reglarea adecvată, rămîne un mister şi un subiect pentru studii experimentale ulterioare.

BIBLIOGRAFIE

1. ANAND B. K. şi BROBECK J. R. — *Yale J. Biol. Med.*, 1951, *24* : 123.
2. BARBOUR H. G. — *Arch. exp. Path. Pharmak.*, 1912, *70* : 1.
3. BAZETT H. C. — p. 109 în Newburgh L. H. ed., *Physiology of heat regulation and the science of clothing*, Philadelphia, W. B. Saunders Company, 1949.
4. BRODY S. — *Bioenergetics and growth*, New York, Reinhold, 1945.
5. BROOKS C. McC. şi MARINE D. N. — *Fed. Proc.*, 1946, *5* : 12.
6. BROWMAN L. G. — *J. exp. Zool.*, 1943, *94* : 477.
7. CARLSON A. J. — *Control of hunger in health and disease*, Chicago, University of Chicago Press, ed. a 2-a, 1916.
8. DAVIS G. D. — *Locomotor hyperactivity induced by cerebral lesions in the monkey*, Ph. D. thesis, Yale University, 1951.
9. DELGADO J. M. R. şi ANAND B. K. — *Amer. J. Physiol.*, 1953, *172* : 162.
10. DILL D. B. — *Life, heat, and altitude*, Cambridge, Harward University Press, 1938.
11. DRACHMAN R. H. şi TEPPERMAN J. — *Yale J. Biol. Med.*, 1954, *26* : 394.
12. DUBOIS E. F. — *Bull. N. Y. Acad. Med.*, 1939, Ser. 2, *15* : 143.
13. FENTON F. F. — *Amer. J. Physiol.*, 1956, *184* : 52.
14. HARDY J. D. — p. 78 în Newburgh L. H., ed., *Physiology of heat regulation and the science of clothing*, Philadelphia, W. B. Saunders Company, 1949.
15. HERVEY G. R. — *J. Physiol.*, 1958, *145* : 336.
16. HETHERINGTON A. W. şi RANSON S. W. — *Amer. J. Physiol.*, 1942, *136* : 609.
17. JANOWITZ H. D. şi GROSSMAN M. I. — *Amer. J. Physiol*, 1949, *159* : 143.

18. JOLLIFFE N. — *Reduce and stay reduced*, New York, Simon & Schuster, ed. a 3-a, 1952.
19. KENNEDY G. C. — *Proc. roy. Soc.*, 1953, *B140* : 578.
20. KRAUT H. A. şi MÜLLER E. A. — *Science*, 1946, *104* : 495.
21. LUSK G. — *The elements of the science of nutrition*, ed. a 4-a, Philadelphia, W. B. Saunders Company, 1928.
22. MAGOUN H. W., HARRISON F., BROBECK J. R. şi RANSON S. W. — *J. Neurophysiol.*, 1938, *1* : 101.
23. MARSHALL N. B., BARRNETT R. J. şi MAYER J. — *Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.)*, 1955, *90* : 240.
24. MAYER J. — *Physiol. Rev.*, 1953, *33* : 472.
25. MAYER J. — *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1955, *63* : 15.
26. MILLER F. R. şi SHERRINGTON C. S. — *Quart. J. exp. Physiol.*, 1916, *9* : 147.
27. RANSON S. W. — *Harvey Lect.*, 1936—37, *32* : 92.
28. RANSON S. W. — *Res. Publ. Ass. nerv. ment. Dis.*, 1940, *20* : 342.
29. RICHTER C. P. — *Quart. Rev. Biol.*, 1927, *2* : 307.
30. RUCH T. C. şi SHENKIN H. A. — *J. Neurophysiol.*, 1943, *6* : 349.
31. SCHOENHEIMER R. — *The dynamic state of body constituents*, Cambridge, Harvard University Press, 1942.
32. SIPERSTEIN M. D. — *Amer. J. Med.*, 1959, *26* : 685.
33. SLONAKER J. R. — *J. Anim. Behav.*, 1912, *2* : 20.
34. SLONAKER J. R. — *Amer. J. Physiol.*, 1925, *73* : 485.
35. WANG G. H. — *Amer. Nat.*, 1924, *58* : 36.

Capitolul al 50-lea

Metabolismul intermediar*

Enzimele
Mecanismul oxidărilor biologice

Metabolismul glucidic

Hidraţii de carbon cu importanţă biologică
Aportul de glucide în corp
Glucoza sanguină ca echilibru dinamic
Glicogenul hepatic şi depozitarea glucidelor
Gluconeogeneza
Utilizarea periferică a glucidelor
În muşchiul scheletal
Semnificaţia acizilor lactic şi piruvic
Utilizarea în alte organe
Transformări ale substanţelor alimentare

Metabolismul lipidelor

Valoarea nutritivă a lipidelor
Lipidele din plasmă
Utilizarea lipidelor
Depozitarea de grăsime
Căile de oxidare şi sinteză
Rolul ficatului în metabolismul lipidelor
Transformarea hidraţilor de carbon în grăsime

Metabolismul proteinelor

Aminoacizii constituienţi ai proteinelor
Sursele de aminoacizi
Produşii de digestie
Proteinele tisulare
Administrarea parenterală
Utilizarea aminoacizilor
Sinteza proteinelor
Dezaminarea
Transformarea în glucoză sau glicogen
Transformarea în lipide
Sinteza şi excreţia ureei
Echilibrul azotat
Alţi derivaţi proteici

Schimbul energetic al organismului luat ca un întreg este constituit din reacţiile metabolice parţiale ale organelor şi ţesuturilor; acestea din urmă ar fi dificil de studiat prin metodele generale descrise în Capitolul al 48-lea. Cunoaşterea faptului că hidraţii de carbon sînt oxidaţi în bioxid de carbon şi apă nu explică eliberarea energiei din legătura grupei $-\overset{|}{\underset{|}{C}}-H$ în interiorul celulelor şi nici formarea ureei din proteine nu dă o explicaţie satis-

* Scris pentru a XVII-a ediţie de J. R. Brobeck.

făcătoare a desfăşurării metabolismului proteic. Trebuie să aplicăm metode de cercetare mai specifice, special adaptate pentru studierea părţilor componente al metabolismului total. Totuşi, în principiu, aceste tehnici pot fi corelate cu metodele de măsurare a schimbului total de energie, incluzînd atît calorimetria directă cît şi pe cea indirectă. Astfel, producţia de căldură a unui muşchi poate fi măsurată direct şi corelată cu utilizarea energiei şi cu capacitatea de a efectua un travaliu; travaliul secretor al celulelor glandulare poate fi de asemenea evaluat. De asemenea, substanţele care furnizează energie unui sistem celular pot fi identificate, produşii finali pot fi determinaţi, iar cantităţile de oxigen utilizate şi bioxidul de carbon produs pot fi măsurate. Metodele cele mai specifice pentru acest tip de studii sînt de natură chimică sau fizico-chimică, potrivite pentru a pune în evidenţă chiar şi modificări subtile din structurile chimice atunci cînd un compus este catabolizat. În numeroase cazuri reacţiile chimice pot fi dirijate să se desfăşoare şi în afara corpului. Mulţi din constituenţii intermediari au fost descoperiţi prin această tehnică, iar mecanismele schimbului energetic celular încep să fie descoperite.

Unul din instrumentele obişnuite pentru studierea reacţiilor biochimice este aparatul Barcroft-Warburg (fig. 572). O secţiune subţire de ţesut sau o suspensie de celule este aşezată într-o soluţie tamponată, într-un vas închis, în contact cu un amestec de gaze cu o compoziţie cunoscută şi un volum cunoscut. Celulele vor supravieţui şi îşi vor continua reacţiile metabolice timp de multe ore în aceste condiţii; la sfîrşitul intervalului de timp, soluţia, ţesutul şi amestecul de gaze sînt analizate pentru a afla natura şi amploarea modificărilor chimice care au avut loc. Condiţiile experimentale pot fi variate prin modificarea compoziţiei soluţiei, amestecului de gaze şi temperaturii. Efectele variabilelor biologice pot fi descoperite prin compararea probelor prelevate de la specii diferite de animale, de la animale supuse unor operaţii sau unei administrări de medicamente, sau de la animale în diferite stări metabolice. De asemenea pot fi utilizaţi compuşi care conţin un izotop neobişnuit al unui element special — de exemplu, deuteriu în loc de hidrogen, azot greu (N^{15}) în loc de N^{14}, carbon radioactiv (C^{14}) şi iod radioactiv (I^{131}). Prezenţa izotopului asigură o marcă sau „etichetă" convenabilă, astfel încît moleculele care conţin izotopul neobişnuit pot fi identificate într-un amestec de molecule. Metodele cu izotopi pot servi de asemenea la conturarea căii metabolice cînd izotopul poate fi urmărit de la un compus la altul; viteza reacţiilor poate fi determinată prin evaluarea vitezei la care concentraţia izotopului se modifică într-un compus dat. În studiul metabolismului intermediar, diferitele metode cu izotopi sînt utilizate probabil pe o scară mai largă decît oricare alt tip de tehnică experimentală; importanţa lor nu poate fi niciodată destul subliniată. Totuşi ar trebui să se facă o descriere mai detaliată a acestor metode în manualele, monografiile şi periodicele destinate problemelor de chimie [11, 35].

Enzimele. Reacţiile chimice au loc în sistemele biologice în concordanţă cu principiile şi legile teoriei chimiei generale. Viteza lor este accelerată prin cataliză, fără de care reacţiile nu ar procura destul de rapid energie pentru răspunsurile fiziologice normale. Aceşti catalizori sînt de natură proteică şi diferă astfel de catalizorii mai obişnuiţi — de exemplu platina din chimia anorganică. Catalizorii biologici sînt cunoscuţi ca enzime. Enzimele sînt sintetizate de celulele vii şi pot fi active după deplasarea din celulă, dar activitatea lor dispare cînd proteina este modificată din starea ei nativă ca, de exemplu, în denaturare. Una din caracteristicile lor cele mai remarcabile este specificitatea lor, şi pentru această calitate ele sînt de obicei numite prin adăugarea sufixului „-ază" la un cuvînt care indică structura asupra căreia ele acţionează. Numeroase enzime catalizează numai

o singură reacţie chimică şi necesită un compus special sau „substrat" ca unul din reactanţi. Altele, de exemplu anumite peptidaze, sînt specifice pentru o anumită grupare chimică şi acceptă ca substrat orice compus care posedă această grupare specială. Alte enzime pot avea mai mult decît un tip de activitate. Fruton şi Simmonds [11] menţionează ca un exemplu

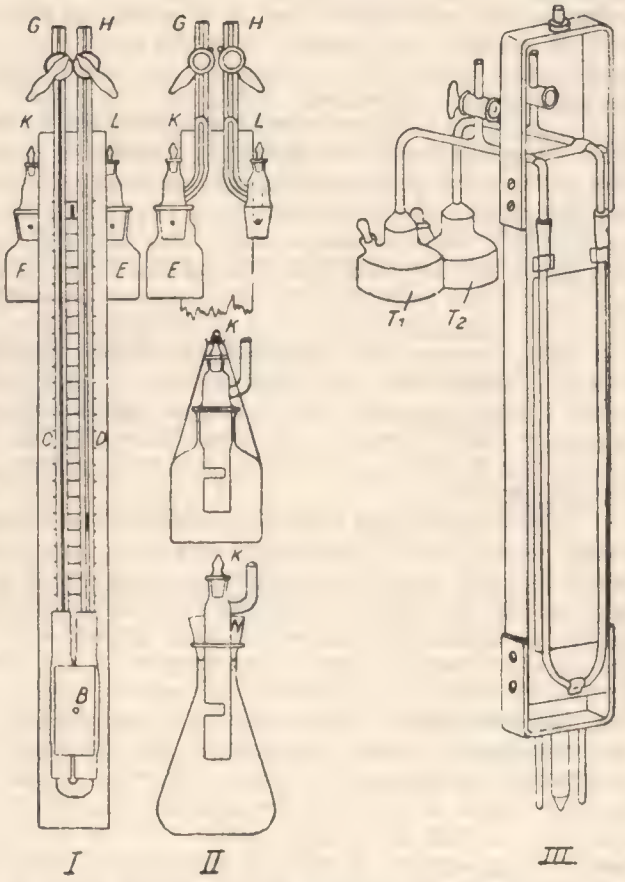


Fig. 572. — Manometrul diferenţial al lui Barcroft (1). *I* şi *II* — aşa cum este utilizat pentru analiza gazelor din sînge; *III* — aşa cum a fost utilizat de Negelein şi Warburg (33) pentru măsurarea respiraţiei ţisulare. *C* şi *D* sînt manometre ataşate la vasele de sticlă *F* şi *E*, care conţin probe de sînge. *B* este un dispozitiv de nivelare pentru manometru. În mod similar, T_1 şi T_2 sînt vase în care sînt aşezate probele de ţesut de studiat.

activitatea aparentă de esterază a anumitor peptidaze şi proteinaze. Rolul acestor enzime şi al altora în digestia substanţelor alimentare a fost discutat mai înainte.

Deşi i s-a acordat multă atenţie, acţiunea enzimelor nu este bine înţeleasă din cauză că natura chimică a proteinelor este încă nesigură. Efectele variaţiilor de concentraţie a enzimei, concentraţie a substratului, pH sau temperaturii, prezenţa metalelor şi adaosul de inhibitori, sînt discutate în literatura biochimică, unde putem citi sugestiile şi speculaţiile autorilor care s-au ocupat de mecanismele catalizei enzimatice. De mai mare utilitate pentru studenţi sînt, poate, clasificările enzimelor, care ar trebui de asemenea să se găsească în manualele de biochimie. Deoarece numărul enzimelor cunoscute este mare, iar reacţiile la care ele participă sînt numeroase, o clasificare logică deserveşte un scop util (vezi tabelele 34 şi 35).

În afară de partea proteică a moleculei, multe enzime mai conţin şi un centru neproteic de activitate, cunoscut ca „grup prostetic", care poate participa în reacţia catalizată de enzimă ca un fel de cosubstrat, supus unei modificări chimice reversibile. Green [13] a clasificat enzimele oxidative, în acord cu natura grupărilor lor prostetice, după cum urmează: feroporfirinoproteine, piridinoproteine, flavoproteine, cuproproteine, tiaminoproteine, plus un grup de structură necunoscută. În anumite cazuri, grupul prostetic poate fi separat de enzimă prin dializă; în aceste cazuri, porţiunea dializabilă este cunoscută sub numele de „coenzimă", iar cea nedializabilă, partea proteică, sub numele de „apoenzimă", adică derivat dintr-o enzimă. Cele două părţi împreună pot fi numite o „holoenzimă", adică o enzimă întreagă sau completă. Coenzimele sînt termostabile, avînd o greutate moleculară relativ mică şi o structură chimică simplă; apoenzimele sînt inactive cînd coenzima este îndepărtată şi sînt activate prin adaosul de coenzimă. Ele sînt definitiv alterate prin încălzire, astfel încît chiar prezenţa coenzimei nu mai restabileşte activitatea lor catalitică. Această inactivare prin căldură este în legătură cu structura lor proteică, deci cu greutatea moleculară mare şi cu structura complexă. Despre unele enzime nu se ştie dacă au grupări prostetice; mai mult încă, nu este sigur dacă orice coenzimă poate servi ca grup prostetic. Această confuzie este rezultatul normal al ignoranţei noastre referitoare la natura acţiunii reciproce a enzimelor şi substraturilor şi referitoare la natura legăturilor între coenzime şi apoenzime. Ca şi alte probleme similare, acestea vor fi clarificate atunci cînd vom şti mai mult despre constituţia proteinelor. [12]

Ca şi reacţiile mai obişnuite observate în laboratoarele de chimie anorganică, unele reacţii metabolice sînt uşor reversibile, iar altele nu. Dacă reacţia implică numai o modificare neînsemnată a energiei chimice potenţiale, ea este de obicei reversibilă; dar dacă această modificare este mare, reacţia se desfăşoară numai în sens „descendent", adică în direcţia unei descreşteri a energiei libere şi în direcţia unei creşteri a entropiei *. Ambele tipuri de reacţie sînt catalizate de enzime, dar enzima, ca orice alt catalizor, nu determină direcţia reacţiei (Capitolul al 42-lea). Astfel fosforilaza, care catalizează sinteza glicogenului *din* glucozo-1-fosfat, catalizează şi descompunerea glicogenului *în* glucozo-1-fosfat. Dacă glicogenul este sintetizat sau descompus, depinde de alte consideraţii, din care poate cea mai evidentă este reprezentată de concentraţiile relative ale substanţelor care intră în reacţie. Prin urmare, aceasta şi alte reacţii *reversibile* similare pot fi dirijate într-o singură direcţie dacă produşii finali ai reacţiei sînt îndepărtaţi, pentru a menţine concentraţiile lor la nivele destul de scăzute, pentru a preveni inversarea reacţiei şi atingerea unei stări de echilibru. Pe de altă parte, dacă schimbul ei de energie liberă este mare, reacţia se desfăşoară atît de intens în sens descendent, în mod spontan încît ea devine *ireversibilă*. De exemplu, acţiunea reciprocă a glucozei şi adenozintrifosfatului (ATP) pentru a produce glucozo-6-fosfat şi a adenozindifosfat se desfăşoară totdeauna în această unică direcţie din cauza nivelului energetic înalt al ATP. Din fericire, celulele vii posedă mecanisme care evită o astfel de reacţie ireversibilă şi care realizează ascensiunea sau reacţiile sintetice care nu se produc singure în mod spontan. Celulele realizează aceasta prin cuplajul

* Entropie = energia dinăuntrul unui sistem, care nu este disponibilă pentru lucru mecanic; este o „energie legată", în opoziţie cu „energia liberă" (N. trad.).

sintezelor lor cu reacţii oxidative sau producătoare de energie, care servesc ca o sursă de energie chimică. Astfel ADP este retransformat în ATP printr-o fosforilare oxidativă, în timp ce glucozo-6-fosfatul poate fi scindat în glucoză şi fosfat de altă enzimă, fosfataza. Prin urmare, rezultă că ori de cîte ori intervine o modificare importantă a energiei libere, descompunerea şi sinteza unui compus dat se poate produce pe căi foarte diferite, deoarece procesul din urmă are loc printr-una sau mai multe din aceste reacţii cuplate.

Tabelul 34

Unele reacţii-tip catalizate de enzime

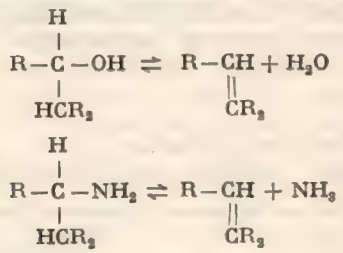
(din Fruton şi Simmonds, *General Biochemistry*, New-York, John Wiley & Sons, Inc., 1953)

Tipul reacţiilor	*Grup enzimatic*
1. Hidroliză-condensare sau înlocuire	
$RCO - NHR' + H_2O \rightleftharpoons RCOOH + R'NH_2$ $RCO - NHR' + R''NH_2 \rightleftharpoons RCO - NHR'' + R'NH_2$	Proteinaze, Peptidaze şi Amidaze
$RCO - OR' + H_2O \rightleftharpoons RCOOH + R'OH$ $RCO - OR' + R''OH \rightleftharpoons RCO - OR'' + R'OH$	Esteraze
$R - PO_3H_2 + H_2O \rightleftharpoons RH + H_3PO_4$ $R - PO_3H_2 + R'OH \rightleftharpoons RH + R'O - PO_3H_2$ $R - PO_3H_2 + R'NH_2 \rightleftharpoons RH + R'NH - PO_3H_2$	Fosfataze şi Transfosforilaze
$R-\overset{H}{\underset{R'}{C}}-O + H_2O \rightleftharpoons RH + HO-\overset{H}{\underset{R'}{C}}-O$	Glicozidaze *
$R-\overset{H}{\underset{R'}{C}}-O + R''H \rightleftharpoons RH + R''-\overset{H}{\underset{R'}{C}}-O$	Transglicozidaze*
2. Fosforoliză-condensare	
$R-\overset{H}{\underset{R'}{C}}-O + H_3PO_4 \rightleftharpoons RH + H_2O_3PO-\overset{H}{\underset{R'}{C}}-O$	Fosforilaze*
3. Desfacere sau formare de legături C—C	
$RCOOH \rightleftharpoons RH + CO_2$	Decarboxilaze
$R-\overset{H}{\underset{HO}{C}}-\overset{OH}{\underset{H}{C}}-R' \rightleftharpoons RCH_2OH + R'CHO$	Aldolaze

* Formula tip $R-\overset{H}{\underset{R'}{C}}-O$ denotă un glicozid.

Tipul reacțiilor	*Grup enzimatic*

4. Hidratare-deshidratare și procese înrudite



Hidraze și enzime înrudite (elementele H_2O sau NH_3 pot fi înlocuite cu cele ale H_2S)

5. Oxidare-reducere

$$AH_2 + B \rightleftharpoons A + BH_2$$ — Dehidrogenaze

$$2Fe^{++} + 1/2\,O_2 + 2H^+ \rightarrow 2Fe^{+++} + H_2O$$
$$AH_2 + O_2 \rightarrow A + H_2O_2$$ — Oxidaze

$$AH_2 + H_2O_2 \rightarrow A + 2H_2O$$
$$2H_2O_2 \rightarrow 2H_2O + O_2$$ — Peroxidaze și Catalaze

Tabelul 35

Unele enzime cristaline

(Din Fruton și Simmonds, *General Biochemistry*, New York, John Wiley & Sons, Inc., 1953)

Enzima	*Sursa*	*Bibliografie*
Alcool dehidrogenaza	Drojdie de bere	E. NEGELEIN și H. J. WULFF — *Biochem. Z., 293*: 351 (1937).
Aldolaza	Mușchi (iepure, șobolan)	TAYLOR J. F. și colab. — *J. Biol. Chem., 173*: 591 (1948).
α-amilaza	Orz	S. SCHWIMMER și A. K. BALLS — *J. Biol. Chem., 179*: 1 063 (1949).
	Salivă umană	K. H. MEYER și colab. — *Helv. Chim. Acta, 31*: 2 158 (1948).
	Pancreas de porc	K. H. MEYER și colab. — *Helv. Chim. Acta, 30*: 64 (1947).
β-amilaza	Cartof	A. K. BALLS și colab. — *J. Biol. Chem., 173*: 9 (1948).
Transfosforilaza acidului ATP-1,3-difosfogliceric	Drojdie de bere	T. BÜCHER — *Naturwissenschaften, 30*: 756 (1942).
Transfosforilaza acidului ATP-fosfopiruvic	Mușchi (iepure, șobolan)	F. KUBOWITZ și P. OTT — *Biochem. Z., 317*: 193 (1944).
Anhidraza carbonică	Eritrocite de bou	D. A. SCOTT și F. M. FISHER — *J. Biol. Chem., 144*: 371 (1942).
Carboxipeptidaza	Pancreas de bou	M. L. ANSON — *J. Gen. Physiol., 20*: 663 (1937).
Catalaza	Ficat de bou	J. B. SUMMER și A. L. DOUNCE — *J. Biol. Chem., 121*: 417 (1937).

Enzima	Sursa	Bibliografie
	Eritrocite de bou	M. LASKOWSKI şi J. B. SUMMER — *Science, 94*: 615 (1941).
	Micrococcus lysodeikticus	D. HERBERT şi A. J. PINSENT — *Biochem. J., 43*: 193 (1948).
Chimopapaina	*Carica papaya*	E. F. JANSEN şi A. K. BALLS — — *J. Biol. Chem., 137*: 459 (1941).
Chimotripsină	Pancreas de bou	M. KUNITZ şi J. H. NORTHROP — — *J. Gen. Physiol., 18*: 433 (1935).
Enolaza	Drojdie de bere	O. WARBURG şi W. CHRISTIAN — *Biochem. Z., 310*: 384 (1942).
Dehidrogenaza fosfatului aldehidei glicerice	Muşchi de iepure	G. T. CORI şi colab. — *J. Biol Chem., 173*: 605 (1948).
Hexokinaza	Drojdie de bere	M. KUNITZ şi M. R. MCDONALD — *J. Gen. Physiol., 29*: 393 (1946).
Dehidrogenaza lactică	Inimă de bou	F. B. STRAUB — *Biochem. J., 34*: 483 (1940).
Lizozimul	Albuş de ou	G. ALDERTON şi H. L. FEVOLD — *J. Biol. Chem., 164*: 1 (1946).
Pepsina	Stomac de porc	J. H. NORTHROP — *J. Gen. Physiol., 13*: 739 (1930).
	Somon	E. R. NORRIS şi D. W. ELAM — *J. Biol. Chem., 134*: 443 (1940).
Peroxidaza	Hrean	H. THEORELL — *Enzymologia, 10*: 250 (1942).
	Lapte	H. THEORELL şi A. AKESSON — *Arkiv Kemi, 17B*, nr. 7 (1943).
Fosforilaza	Muşchi de iepure	A. A. GREEN şi G. T. CORI — *J. Biol. Chem., 151*: 21 (1943).
Pirofosfataza	Drojdie de bere	M. KUNITZ — *J. Gen. Physiol., 35*: 423 (1952).
Renina	Stomac de viţel	N. J. BERRIDGE — *Biochem. J., 39*: 179 (1945).
Ribonucleaza	Pancreas de bou	M. KUNITZ — *J. Gen. Physiol., 24*: 15 (1940).
Tripsina	Pancreas de bou	J. H. NORTHROP — *J. Gen. Physiol., 16*: 267 (1932); *19*: 991 (1936).
Ureaza	Fasole obişnuită	J. B. SUMMER — *J. Biol. Chem., 69*: 455 (1926).
Fermentul galben	Drojdie de bere	H. THEORELL — *Biochem. Z., 278*: 263 (1935).

Mecanismul oxidărilor biologice. S-au stabilit anumite principii ale metabolismului intermediar, iar semnificaţia reacţiilor cheie a fost înţeleasă. Cea mai importantă, poate, dintre aceste reacţii este seria cunoscută sub numele de ciclul tricarboxilic, ciclul citric sau ciclul Krebs. Acum cîţiva ani, acest ciclu a fost identificat ca o cale posibilă pentru utilizarea energiei din sursele de hidraţi de carbon ale muşchiului scheletal; mai tîrziu, a fost descoperită prezenţa lui şi în alte ţesuturi şi, foarte recent, a fost demonstrat rolul lui în metabolismul tuturor tipurilor de substanţe alimentare, cu rezultatul că acest ciclu este cunoscut acum ca fiind „o cale comună finală" în oxidările glucidelor, acizilor graşi şi anumitor aminoacizi [16, 17].

În fig. 573, ciclul este prezentat folosind numele obişnuite în locul formulelor structurale ale compuşilor participanţi. Ciclul poate fi considerat că începe după ce un derivat hidrocarbonat, gras sau proteic — cu doi atomi de carbon — a fost „activat" de către o reacţie enzimatică, care combină compusul cu doi carboni („acetil") cu o substanţă cunoscută sub numele de coenzimă A [19, 21]. Această coenzimă include, ca o parte din

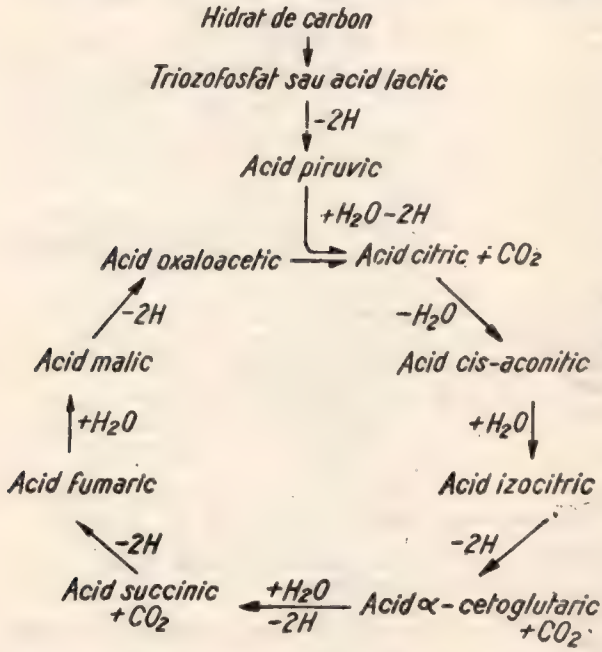


Fig. 573. — Ciclul iniţial al acidului citric, după Krebs şi Johnson, 1937. (După Krebs, *Harvey Lect.*, 1950, *44*: 165).

structura ei, vitamina cunoscută ca acid pantotenic, după cum alte enzime includ alte vitamine. Funcţia ei specifică este transferarea blocului de doi carboni, atît în reacţiile oxidante, cît şi în cele de sinteză (fig. 574). Acetilcoenzima A, în prezenţa acidului oxalacetic şi a unui sistem enzimatic adecvat, dă acetilcoenzima A redusă şi acid citric, un acid bine cunoscut hexacarbonic, tricarboxilic. Cu ajutorul altor sisteme enzimatice se formează astfel, în ordine:

acidul cis-aconitic (numit astfel de la aconit, o plantă erbacee otrăvitoare),
acid izocitric,
acid α-cetoglutaric (numit astfel de la gluten + acid tartaric),
acid succinic (de la cuvîntul latinesc care înseamnă chihlimbar) *
acid fumaric (muşchiul de Islanda) **
acid malic (expresia latină pentru măr) *** şi apoi
acid oxalacetic.

Trecînd prin acest ciclu, acetilul cedează două molecule de bioxid de carbon, în timp ce are loc oxidarea cu îndepărtarea a 4 atomi de hidrogen. Pentru moment, nu este esenţial să memorizăm numele tuturor acestor

* Succinum *(N. trad.)*.
** Cetraria *(N. trad.)*.
*** Malum *(N. trad.)*.

acizi sau ordinea lor în ciclu; mai degrabă ar trebui să observăm că toate substanţele alimentare sînt degradate la stadiul de doi carboni şi că din acest stadiu oxidarea lor pare să se producă pe o cale comună. Ciclul începe cu formarea unui compus cu 6 carboni din blocul celor doi carboni şi din acid oxalacetic şi are ca rezultat eliberarea de energie, bioxid de carbon şi hidrogen (care în ultimă instanţă vor forma apa). În paginile următoare

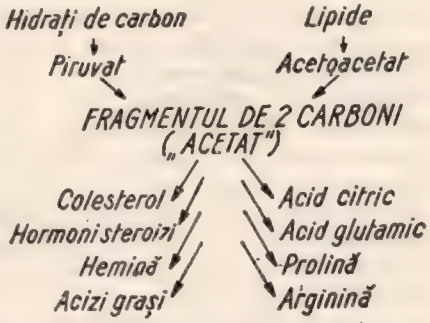


Fig. 574. — Produşi sintetizaţi din fragmentele de 2 carboni (acetil) de acetilcoenzima A. (Din Lipmann, *Harvey Lect.*, 1948, *44*: 99).

sînt trecute în revistă procesele prin care substanţele alimentare ajung la acest stadiu de 2 carboni şi cîţiva dintre compuşii intermediari mai importanţi.

Metabolismul glucidic

Hidraţii de carbon cu importanţă biologică. Metabolismul glucidic cuprinde toate reacţiile ce se produc în corp prin glucidele ingerate şi prin glucidele formate în corp din surse neglucidice. În aceste două categorii sînt incluse următoarele: 1) polizaharidele — amidonul şi glicogenul; 2) dizaharidele — maltoza, zaharoza şi lactoza; 3) monozaharidele — zaharurile hexozice (glucoza, fructoza şi galactoza) şi anumite pentoze (riboza ş.a.). Dizaharidele şi polizaharidele, cu excepţia glicogenului şi lactozei, sînt hidrolizate în monozaharide — glucoză, fructoză sau galactoză — în tractul gastrointestinal.

Prin urmare, procesele metabolismului intermediar se ocupă în primul rînd cu monozaharidele, compuşi în care pot fi transformate glucidele şi compuşii din care ele pot fi formate. Printre aceşti compuşi sînt: 1) glicogenul, format dintr-un număr încă nedeterminat de unităţi de glucoză; 2) acidul piruvic (CH_3—CO—COOH), acidul lactic (CH_3—CHOH—COOH) şi acidul acetic (CH_3—COOH), care sînt cei trei cei mai cunoscuţi din seriile de compuşi intermediari între glucoză şi CO_2 şi H_2O; 3) anumiţi compuşi intermediari care s-au izolat mai dificil, aşa cum sînt esterii acidului fosforic, ai zaharurilor hexozice şi triozice, acizii dicarboxilici cu 4 carboni (succinic, fumaric, malic şi oxalacetic), ca şi compuşii cu 5 carboni şi cu 6 carboni din ciclul acizilor tricarboxilici; 4) grăsimile neutre care pot fi sintetizate din glucide şi 5) glicerina şi aminoacizii din care poate fi produsă glucoza. Înţelegerea aspectului general al metabolismului glucidic şi rolurile jucate de glucoză, glicogen, acizii lactic şi piruvic („lactat" şi „piruvat") şi de ionul acetat în forma lui activă ca o parte a complexului acetilcoenzimei A sînt de o importanţă deosebită. O dată ce corelaţiile lor au fost perfect înţelese,

sînt mai uşor de sesizat poziţiile compusilor intermediari mai puţin cunoscuţi.

Aportul de glucide în corp. *Glucoza sanguină ca echilibru dinamic.* Glucoza sanguină (zahărul din sînge) este o binecunoscută formă de hidrat de carbon, prezentă în sîngele total al mamiferelor *à jeun* într-o concentraţie de aproximativ 60—80 mg/100 ml deşi după o masă bogată

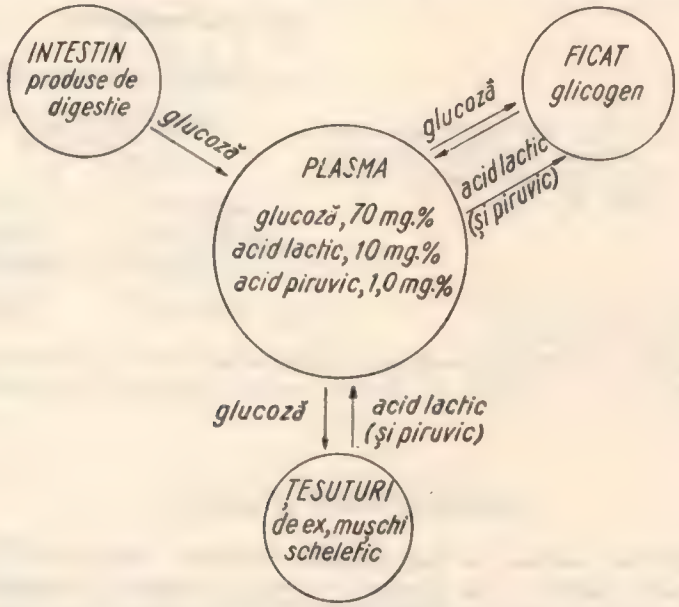


Fig. 575. — Schema schimburilor reciproce de glucoză şi acizi lactic şi piruvic între plasmă şi organele care iau parte la metabolismul glucidic.

în glucide concentraţia poate creşte temporar pînă la 130—140 mg/100 ml. Glucoza este un zahăr reductor, iar metodele obişnuite pentru a-i determina concentraţia se bazează pe această proprietate; dar există şi alte substanţe reductoare de natură neglucidică prezente în sînge; deci la dozarea glucozei trebuie să avem grijă să excludem, pe cît posibil, efectele acestor alţi compuşi.

Glucoza sanguină este forma în care glucidele sînt transportate pe calea circulaţiei de la o parte a corpului la alta (fig. 575). Anumite organe (intestinul şi ficatul) pot mări conţinutul în glucoză al sîngelui care le perfuzează, în timp ce alte organe (creierul, muşchiul activ, ca şi ficatul, în circumstanţe adecvate) extrag glucoza din sînge. În lumina diverselor influenţe la care este supus nivelul glucozei sanguine, constanţa lui relativă este un fenomen realmente remarcabil ; acest fenomen devine posibil numai din cauză că pe cînd unele organe adaugă glucoză sîngelui, o oarecare altă parte a corpului este capabilă să absoarbă excesul aproape imediat. În mod similar, cînd nivelul tinde să scadă din cauză că glucoza este rapid utilizată, există rezerve care pot fi solicitate pentru înlocuire. În oricare din aceste situaţii, organul care este în primul rînd responsabil de absorbirea surplusului sau de refacerea deficitului este ficatul. Mann şi colaboratorii săi [24] au constatat

că, dacă se extirpă unui cîine ficatul, glucoza din sînge scade progresiv în timp de cîteva ore şi animalul moare. Dacă o soluţie de glucoză este administrată prin perfuzare sau pe cale subcutanată, animalul supravieţuieşte pînă cînd glucoza injectată a fost utilizată, după care hipoglicemia devine din nou evidentă. Invers, deoarece un cîine hepatectomizat este incapabil să dispună în mod normal de excesul de glucoză, după administrarea de glucoză se produce un nivel extrem de ridicat al zahărului sanguin. Ficatul deţine poziţia de comandă în controlul nivelului glicemiei, datorită capacităţii sale, fie de a sintetiza glucoza în glicogen şi grăsime, fie de a transforma glicogenul şi anumiţi aminoacizi în glucoză, după cum cer împrejurările.

Dacă nivelul glicemiei scade sub un nivel de aproximativ 40 mg/100 ml, subiectul prezintă o serie de reacţii determinate de efectul hipoglicemiei asupra neuronilor sistemului nervos central. Se poate observa o senzaţie de slăbiciune şi foame, urmată de transpiraţie, reacţii vasomotorii cutanate (fie vasoconstricţie, fie vasodilataţie), salivaţie, lăcrămare, frison, micţiune şi defecaţie involuntare. Pot să apară convulsiile, coma şi moartea, dacă seria fenomenelor nu este întreruptă prin administrarea de glucoză. Pe de altă parte, hiperglicemia prin ea însăşi nu provoacă nici un simptom. Ea apare după ingerarea de alimente (în special zaharuri), în timpul perioadelor de anxietate sau teamă, în diabetul zaharat şi după ablaţia pancreasului sau lezarea insulelor Langerhans la animalele de experienţă. Dacă hiperglicemia este destul de accentuată (peste 250 mg/100 ml), glucoza este eliminată din sînge prin rinichi (vezi capitolul al 39-lea). Diabetul zaharat este starea în care această situaţie apare adeseori.

Atît viteza cu care glucoza este adăugată la plasmă, cît şi viteza cu care ea este eliminată, sînt reglate într-o mare măsură de hormonii secretaţi de lobul anterior al hipofizei, de insulele pancreatice, de cortexul suprarenal şi de medulosuprarenală. Cînd insulina, de exemplu, este administrată intravenos unui animal normal sau unui om normal, glicemia începe să scadă în cîteva minute; intensitatea descreşterii depinde într-o anumită măsură de cantitatea de insulină injectată. Dacă doza nu este mare, insulina va fi inactivată în corp în decursul a 30—60 de minute, iar glucoza din sînge începe deci să se refacă. Adrenalina, pe de altă parte, produce o creştere promptă a nivelului glicemiei.

Starea fiziologică normală a glicemiei reprezintă ceea ce se poate numi „echilibrul dinamic". Această expresie implică faptul că glucoza din sînge este relativ constantă, dar implică de asemenea că această constanţă nu este rezultatul inactivităţii, ci este mai degrabă o reglare variabilă a vitezelor cu care glucoza este adăugată sîngelui şi scoasă din acesta. Capacitatea corpului de a menţine acest echilibru este adesea dovedită atît experimental, cît şi clinic, prin răsturnarea temporară a echilibrului şi măsurarea timpului necesar pentru restabilirea lui. Se utilizează două tipuri diferite de metode. O metodă, numită test al „sensibilităţii" la insulină, constă în măsurarea gravităţii şi duratei hipoglicemiei declanşate printr-o cantitate cunoscută de insulină (Partea a XII-a) pentru a verifica mecanismele responsabile de adaosul de glucoză la sîngele circulant. Cealaltă metodă, cunoscută ca test al „toleranţei" la glucoză, constă în măsurarea intensităţii şi duratei hiperglicemiei (fig. 576) produsă prin administrarea unei cantităţi cunoscute de glucoză sau soluţie de glucoză. (Injecţia intravenoasă dă rezultate ceva mai uniforme decît administrarea orală, din

cauza influenței vitezei de absorbție intestinală. În hipotiroidism, absorbția este întîrziată). Prin aceste mijloace poate fi apreciată integritatea mecanismelor prin care glucoza este utilizată și depozitată (fig. 576).

Glicogenul hepatic și depozitarea glucidelor. Posibilitatea ca glicogenul din ficat să reprezinte o formă înmagazinată de glucoză a fost pentru prima oară menționată de marele fiziolog francez Claude

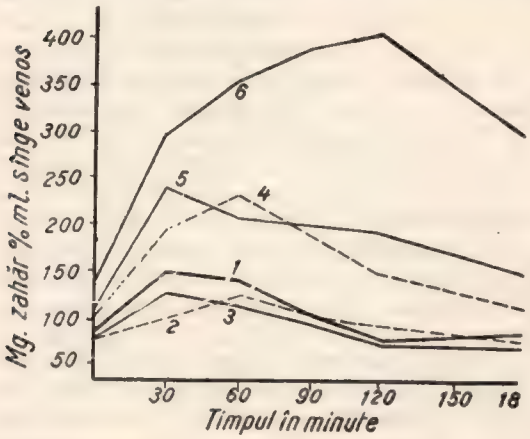


Fig. 576. — Curbele de toleranță la glucoză. 1 — normal; *2* — un caz de hipotiroidism; *3* — un caz de diabet renal; *4* — un caz de hipertiroidism; *5* — un caz de diabet moderat; *6* — un caz de diabet grav. (Date colecționate în laboratoarele clinice de cercetări și în spitalele — bază de învățămînt, Chicago, Ill., după Levinson și MacFate, *Clinical laboratory diagnosis*, ed. a 2-a, Philadelphia, Lea & Febiger, 1943).

Bernard [26], care a descoperit că ficatul poate, fie să îndepărteze, fie să adauge glucoză, atunci cînd sîngele trece prin el. Ambele tipuri de răspuns depind de capacitatea ficatului de a efectua o serie de reacții reversibile, în care polizaharidul complex glicogen este sintetizat din unitățile de hexoze cu eliminare de apă. Această relație este exprimată în mod empiric în următoarea ecuație:

$$n[C_6H_{12}O_6] \rightleftharpoons (C_6H_{10}O_5)nH_2O + (n-1)H_2O$$

Ficatul unui cîine bine hrănit poate conține 3—5% glicogen — un rezervor din care glucoza poate fi furnizată țesuturilor care o utilizează. Dacă ficatul uman depozitează o cantitate echivalentă, în starea de alimentare pot fi disponibile 75 g sau ceva mai mult decît 300 kcal. Pe de altă parte, dacă animalul este ținut la post înainte de a i se extirpa ficatul pentru analiză, conținutul de glicogen este foarte mic — cîteva zecimi din 1%, ceea ce înseamnă că fostul depozit de glicogen a fost convertit în glucoză și utilizat de organism.

Aproximativ 100 ani după importantele experiențe ale lui Claude Bernard asupra glicogenului hepatic, au fost identificate reacțiile chimice interpuse între glucoză și glicogen și au fost izolate enzimele responsabile pentru fiecare stadiu [6]. Primul stadiu, începînd cu glucoza, este o fosforilare care este catalizată de hexokinază și produce glucozo-6-fosfat, în prezența adenozintrifosfatului (ATP) care servește ca donator de fosfat. Sub influența unei alte enzime, fosfoglucomutaza, se produce apoi o rearanjare intramoleculară care produce glucozo-1-fosfat (așa-numitul ester al lui Cori); acest compus este, la rîndul lui, activat de o a treia enzimă, fosforilaza, care îndepărtează fosfatul și sintetizează glicogenul. Întreaga serie de reacții poate fi efectuată într-o eprubetă, în prezența unor cantități adecvate din

fiecare dintre aceste substanţe şi în prezenţa unor anumiţi ioni metalici. Totuşi, trebuie să observăm că nu se va forma glicogen dacă în amestecul reactiv nu este deja prezentă o cantitate mică de glicogen preformat. Acesta este considerat că „premerge" reacţiei, probabil prin furnizarea unui schelet la care se pot adăuga unităţile de glucoză. În experienţele din eprubetă, fosfatul anorganic se acumulează pe măsură ce se formează glicogenul şi inhibează curînd reacţia dacă nu s-au făcut provizii de substanţe chimice care să îndepărteze fosfatul. Acest efect apare de o importanţă neglijabilă în celula hepatică, deoarece alte sisteme enzimatice preiau fosfatul şi în cele din urmă îl readuc în starea de fosfaţi de adenină pentru a resintetiza ATP. Aceste reacţii au fost rezumate în următoarele ecuaţii :

$$\text{Glucoză} + \text{ATP} \xrightarrow{\textit{hexokinază}} \text{Glucozo-6-fosfat} + \text{ADP}$$

$$\text{Glucozo-6-fosfat} \underset{}{\overset{\textit{fosfoglucomutază}}{\rightleftharpoons}} \text{Glucozo-1-fosfat}$$

$$\text{Glucozo-1-fosfat} \underset{}{\overset{\textit{fosforilază}}{\rightleftharpoons}} \text{Glicogen} + PO_4$$

Fructoza poate de asemenea să servească ca o sursă de glicogen pe calea aceloraşi serii de reacţii, deoarece în ficat există o enzimă indentificată ca *izomerază*, din cauză că ea este capabilă să transforme fructozo-6-fosfatul în glucozo-6-fosfat.

Descompunerea glicogenului (glicogenoliză sau glucogeneză) se produce prin inversarea aceloraşi serii de reacţii, cu excepţia că reacţia hexokinazei care va forma ATP nu este reversibilă (vezi mai sus). În locul acesteia este formată glucoză liberă prin acţiunea unei alte enzime, larg răspîndită — fosfataza — care scindează glucozo-6-fosfatul în glucoză şi fosfat anorganic. Glucoza astfel eliberată difuzează afară din celula hepatică în sîngele din sinusoidele hepatice, cu condiţia ca concentraţia de glucoză din acel sînge să fie mai scăzută decît concentraţia de glucoză din lichidul intracelular.

Gluconeogeneza. Ficatul aprovizionează sîngele cu glucoza provenită din alte surse, din anumiţi aminoacizi şi din fracţiunea de glicerol a moleculelor de grăsime. Reacţiile prin care se realizează aceasta sînt indicate prin termenul „gluconeogeneză", care sugerează originea neglucidică a substanţei din care este produsă glucoza. Detaliile reacţiilor sînt discutate mai tîrziu în acest capitol, în fragmentul referitor la metabolismul proteinelor. Glucoza formată din aceste surse nu poate fi deosebită prin analizele obişnuite de glucoza provenită din amidon, glicogen sau dizaharide, de aceea ea nu trebuie luată în considerare separat în ceea ce priveşte modul cum va fi întrebuinţată în corp.

Utilizarea periferică a glucidelor. *În muşchiul scheletal.* Sistemul circulator distribuie celulelor corpului glucidele, în primul rînd glucoza, furnizată de tractul digestiv şi de ficat (fig. 575). În celule energia chimică a glucozei este eliberată sub formă de căldură sau travaliu, sau se depozitează, aceasta depinzînd de natura celulei respective. Nu au fost descoperite toate reacţiile implicate în utilizarea glucozei, dar avem cunoştinţe suficiente asupra metabolismului unui ţesut special — muşchiul scheletal — pentru a realiza o cunoaştere preţioasă a naturii proceselor intracelulare în general. Una din caracteristicile interesante ale muşchiului

scheletal este capacitatea lui de a sintetiza şi reţine glicogenul. Prin reaiizarea unei rezerve de glucide (de 0,5—1% din greutatea muşchiului), celula dobîndeşte capacitatea de a efectua un travaliu cînd aprovizionarea cu glucoză sanguină nu este imediat adecvată. Reacţiile prin care glicogenul muscular este sintetizat din glucoză apar identice cu acelea care se desfăşoară în ficat. Mai mult încă, descompunerea sau hidroliza glicogenului muscular începe în mod evident pe calea unor reacţii similare cu cele descrise mai sus pentru glicogenul hepatic. Dar în muşchi radicalul fosfat nu este desprins în stadiul de hexoză, aşa cum se poate întîmpla în ficat, ci este reţinut pînă cînd au fost efectuate o serie de reacţii, care în ultimă instanţă produc compuşi cu 3 carboni, acid piruvic sau acid lactic. Sînt cunoscute ca existente două căi generale de utilizare, indicate ca aerobă şi anaerobă, pentru a arăta dependenţa şi independenţa lor respectivă de oxigenul molecular. Din cele două căi, glicoliza anaerobă a fost mai amplu studiată, dar lipsa de cunoştinţe referitoare la cealaltă cale nu trebuie să întunece poziţia ei ca fiind mai importantă din punct de vedere cantitativ în condiţii normale. Metabolismul *aerob* ia toată energia din molecula de hidrat de carbon, deoarece carbonul şi hidrogenul sînt complet oxidaţi. Pe de altă parte, glicoliza *anaerobă* a unei molecule de glucoză produce două molecule de acid lactic, al căror conţinut energetic este de aproximativ 9/10 din cel al glucozei iniţiale. Este evident că, dacă lactatul nu poate fi utilizat pe aceeaşi cale, corpul va pierde o sursă importantă de energie ori de cîte ori celula musculară este obligată să desfăşoare un metabolism anaerob. Există două căi prin care lactatul poate fi folosit. În prezenţa oxigenului, lactatul poate fi oxidat pentru refacerea acidului piruvic în celula musculară, unde el poate astfel să reintre în căile catabolice obişnuite sau poate fi resintetizat în glicogen; sau, din cauza difuzibilităţii lui accentuate, lactatul poate realmente părăsi muşchiul difuzînd în sînge şi în limfă şi astfel să fie transportat la ficat unde se poate efectua utilizarea lui sau sinteza în glicogen şi transformarea subsecventă în glucoză sanguină. Posibilitatea din urmă este uneori exprimată ca „ciclul Cori", deoarece Cori este primul care a conceput schema — glicogen muscular → acid lactic → glicogen hepatic → glucoză sanguină → (glicogen muscular).

Semnificaţia acizilor lactic şi piruvic. Majoritatea produşilor intermediari ai metabolismului muscular sînt prezenţi în muşchi în concentraţii mici în orice moment dat şi sînt relativ nedifuzibili; în consecinţă ei nu apar în sînge din muşchi în cantităţi însemnate. Totuşi, acizii lactic şi piruvic se aseamănă cu bioxidul de carbon şi apa prin faptul că ei părăsesc muşchii pe calea sanguină, în special atunci cînd are loc utilizarea anaerobă a glucidelor. Acest lucru se poate produce în timpul unui efort puternic sau în timpul unui efort mai puţin intens cînd subiectul respiră un aer cu o tensiune de O_2 redusă, ca la altitudini mari (fig. 577). Amploarea creşterii nivelurilor sanguine este un indiciu al extinderii glicolizei anaerobe. După efort, lactatul şi piruvatul nu mai sînt produse în cantităţi mari, ficatul îndepărtează acizii care circulă în sînge, iar nivelul sanguin revine din nou la valorile de repaus.

Utilizarea în alte organe. Muşchiul scheletal este doar unul din numeroasele sedii în care hidraţii de carbon sînt descompuşi pentru a produce energie şi căldură, dar el este din întîmplare singurul sediu în care reacţiile intermediare au fost studiate pe larg. Ca urmare, el trebuie să servească în prezent ca model pentru completarea ulterioară a descrierii

reacţiilor metabolice în totalitatea lor. Eventual, trebuie să distingem procesul prin care energia devine disponibilă pentru travaliul mecanic de procesele asociate cu sinteze organice şi de cele responsabile pentru alte fenomene, ca secreţia, conducţia etc. În prezent, toate aceste procese apar ca fiind asemănătoare prin aceea că energia devine disponibilă pe calea legăturilor chimice cu energie înaltă. O analiză a energiei disponibile pentru

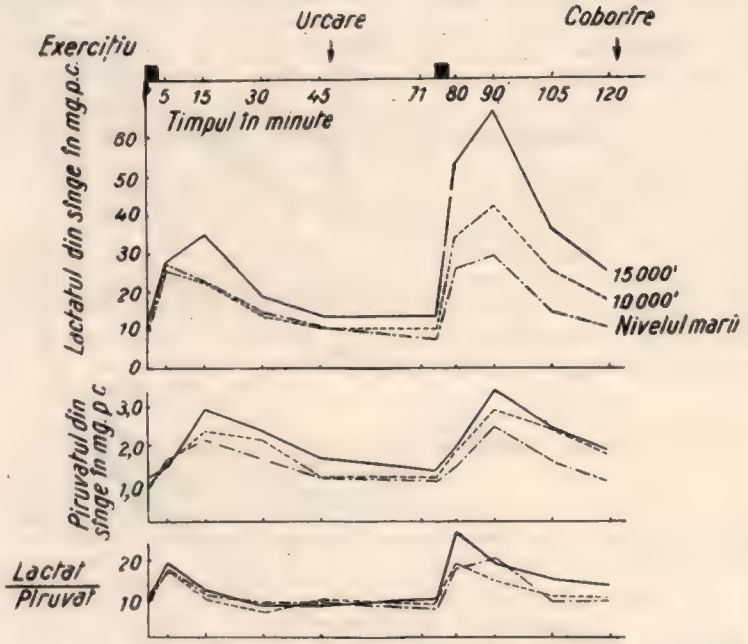


Fig. 577. — Creşterea nivelurilor acidului lactic şi acidului piruvic din sînge după un exerciţiu la bicicleta-ergometru. Graficele includ 3 perioade de control diferite, de exerciţiu la nivelul mării, fiecare din această perioadă fiind urmată de o altă perioadă de exerciţiu, fie la nivelul mării, fie la o altitudine simulată de 10 000 sau 15 000 picioare. (Din Tepperman şi Tepperman, *J. clin. Invest.*, 1948, 27 : 176).

travaliu în unele din aceste fosforilări a arătat că un pirofosfat ca adenozintrifosfatul, atunci cînd este transformat în difosfat, produce aproximativ 10,5 kcal./mol, adică de 5 ori mai mult decît energia produsă de hidroliza unui ester ca glucozo-1-fosfatul care produce numai 2,0 kcal./mol. Energia necesară în primul rînd pentru formarea acestor legături macroergice este obţinută din reacţiile oxidative ciclice în care atomii de hidrogen şi electronii sînt transferaţi la nivelurile energetice progresiv scăzute cu eliberare de energie şi căldură. Cea mai mare parte din energia obţinută din glucide este eliberată prin oxidarea piruvatului pe calea ciclului acizilor tricarboxilici sau citric (Krebs).

Transformări ale substanţelor alimentare. Acidul piruvic (CH_3—CO—COOH) şi derivatul lui, „acetil" sau acetat activ, sînt intermediari importanţi în metabolismul glucidic. Piruvatul pare a fi o substanţă ceva mai puţin cunoscută decît glucoza şi glicogenul, deoarece el este un compus rareori

întîlnit în afara acestui domeniu specializat, fiind în plus o substanţă cheie în glicoliză, în formarea glucidelor din anumiţi aminoacizi şi în oxidarea glucidelor. „Acetilul" este produs din acidul piruvic prin decarboxilare şi combinarea restului de 2 carboni cu coenzima A; această reacţie este de natură oxidativă şi poate fi considerată ca ireversibilă. Aceasta este etapa care duce de la stadiul de 3 carboni la ciclul acidului citric, unde oxidarea

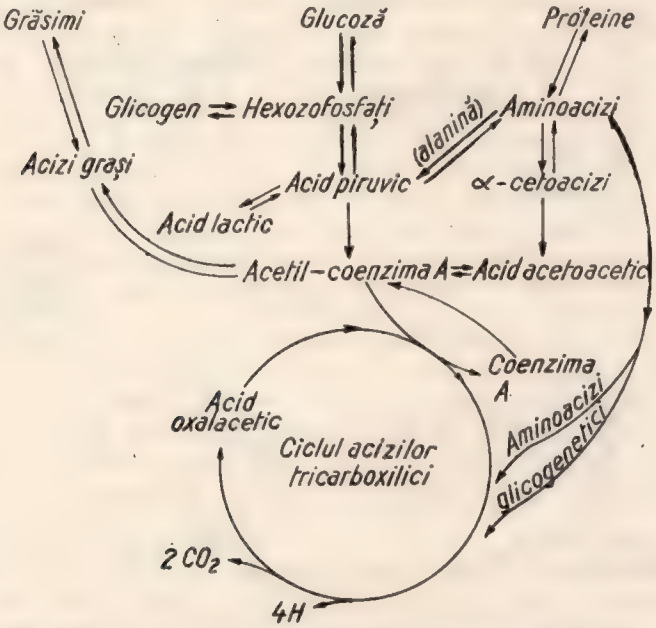


Fig. 578. — Schemă reprezentînd transformările reciproce între cele 3 clase de substanţe alimentare. Un mare număr din aceste transformări se desfăşoară în ficat; oxidările se produc în toate ţesuturile.

este completată şi unde se eliberează şi se utilizează cea mai mare parte din energia obţinută prin oxidări. Formarea acetilcoenzimei A are loc atît în ficat, cît şi în muşchi, iar în ficat acetatul activ poate lua parte la un număr de reacţii în plus în afară de posibilitatea oxidării prin ciclul acizilor tricarboxilici. Se poate produce condensarea a două molecule de acetat cu formare de acetoacetat, din care poate deriva acidul β -hidroxibutiric; alteori acetatul poate fi utilizat în sinteza acizilor graşi sau colesterolului etc. (fig. 578). Prin acetatul activ se unesc căile metabolismului glucidic, protidic şi lipidic, deoarece acetatul este format în oxidările tuturor celor 3 categorii, în transformarea proteinelor în glucide şi a glucidelor în grăsimi.

Metabolismul lipidelor

Valoarea nutritivă a lipidelor. Lipidele din alimente sînt absorbite în vasele limfatice în primul rînd ca grăsimi neutre care intră în sînge, fie direct, fie pe calea chilului din marele canal toracic. Aceste grăsimi rămîn

în circulaţie pentru o perioadă apreciabilă de timp, fiind lent absorbite de ţesuturile care participă la metabolismul lipidelor. În general vorbind, valoarea nutritivă esenţială a grăsimilor din substanţele alimentare constă în aceea că ele furnizează energie corpului ; ele sînt foarte potrivite pentru aceasta deoarece conţin mai multă energie, la greutate egală, decît proteinele sau glucidele. Cînd alimentele sînt consumate în exces faţă de activitatea metabolică reală a corpului, excesul este depozitat mai ales în ţesuturile adipoase sub formă de grăsime pentru a fi utilizate în caz de necesitate ca, de exemplu, în timpul unui post parţial sau total. Un animal în stare de postire, după ce şi-a epuizat rezerva relativ mică de glicogen, trăieşte în întregime pe seama proteinelor şi grăsimilor corpului ; cu cît este mai mare aportul de grăsimi, cu atît mai efectivă va fi conservarea proteinelor tisulare şi individul va putea supravieţui cu atît mai mult timp unei privaţiuni complete de hrană. Totuşi, lipidele sînt continuu oxidate pentru a da energie şi căldură, nu numai în timpul unei privaţiuni complete de hrană, dar şi în desfăşurarea metabolismului normal de fiecare zi, precum şi atunci cînd energia din alimente este cantitativ deficitară.

Lipidele din plasmă. Ca şi glucoza şi aminoacizii, lipidele sînt transportate prin tot corpul de sînge, în special de plasmă. Pentru uşurinţă în clasificare, în mod obişnuit următoarele tipuri de compuşi sînt luaţi în considerare separat :

1. Acizii graşi esterificaţi cu glicerină pentru a forma grăsimi neutre ;
2. Colesterolul liber (neesterificat) ;
3. Esterii de colesterol ai acizilor graşi ;
4. Fosfolipidele de următoarele 3 tipuri :

a) Lecitine, compuse din glicerină esterificată cu două molecule de acid gras şi combinată cu o moleculă de acid fosforic, care la rîndul ei este unită cu o moleculă de bază azotată, colina ;

b) Cefaline, formate din glicerină şi 2 molecule de acid gras, plus acid fosforic şi baza azotată, alcoolul aminoetilic (colamina);

c) Sfingomieline, care nu conţin glicerină dar sînt compuse dintr-un acid gras, acid fosforic, colină şi o altă bază azotată, — sfingozina ;

5. Compuşii pînă în prezent neidentificaţi, prezenţi în cantităţi relativ mici.

Din acest rezumat este evident că conţinutul total în acizi graşi al plasmei este distribuit normal între 3 tipuri de compuşi : grăsimi neutre, esteri de colesterol şi fosfolipide. Glicerina este de asemenea prezentă atît în grăsimile neutre, cît şi în fosfolipide, lecitine şi cefaline ; colesterolul total este împărţit în colesterol liber (28%) şi esterificat (72%). Cu excepţia acidului fosforic şi bazelor azotate, fiecare din constituenţii elementari ai lipidelor plasmei există în mai mult decît o combinaţie şi aceasta este important pentru interpretarea modificărilor de concentraţie a fracţiunilor lipidice individuale.

S-au făcut numeroase încercări pentru a stabili valorile normale şi pentru a descoperi factorii care determină concentraţiile lipidelor plasmatice. Totuşi, în afara faptului că hiperlipemia apare în timpul absorbţiei de grăsime din intestin şi că un post prelungit produce o creştere importantă a colesterolului şi fosfolipidelor [14], ştim puţine lucruri despre mecanismele reglării lor normale. Valorile variază oarecum de la un individ la altul şi chiar de la o zi la alta la acelaşi individ, dar cu toată această variabilitate nivelurile normale au fost determinate. Prin metodele lui Peters şi Man [27], conţinutul total în acizi graşi al serului uman se situează între

5,6 şi 19,0 mEq/litru; colesterolul variază între 123 şi 274 mg/100 ml; fosforul lipidic între 6,4 şi 12,0 mg/100 ml; iar grăsimile neutre (exprimate ca acizi graşi) între 0,1 şi 6,1 mEq/litru.

Rămîn de rezolvat două probleme interesante referitoare la transportul lipidelor. Prima se referă la modul în care lipidele care, în mod obişnuit, nu sînt miscibile cu apa, sînt aşa de prompt distribuite prin toate lichidele apoase ale corpului, iar a doua problemă este explicarea capacităţii moleculelor lipidice de a pătrunde liber prin anumite membrane celulare şi incapacitatea lor aparentă de a pătrunde prin altele. Fosfolipidele, lecitina şi cefalina, sînt considerate ca intermediari importanţi în transportul acizilor graşi. Aceste fosfolipide sînt considerate ca fiind capabile să deservească această funcţie, deoarece ele sînt miscibile cu apa şi pot difuza prin membrane similare cu cele ale capilarelor sanguine [4]; nici această ipoteză şi nici alte ipoteze propuse pentru explicarea aceloraşi fenomene nu au fost încă definitiv confirmate.

Utilizarea lipidelor. *Depozitarea de grăsime.* Lipidele absorbite de intestin sînt transportate de plasmă spre 3 destinaţii posibile, una din acestea fiind depozitarea în ţesuturile adipoase ale corpului. Partea absolut cea mai mare a acestei înmagazinări are loc în ţesutul subcutanat, epiploon, pericard şi ţesutul retroperitoneal, precum şi între fibrele muşchilor scheletali. În aceste locuri, lipidele sînt depozitate mai ales sub formă de grăsime neutră—adică esteri de glicerină ai acizilor graşi. Părerile privind originea grăsimii corpului au suferit o serie de modificări, în ultima sută de ani ilustrînd modul în care dezvoltarea metodelor experimentale duce adesea la început la semiadevăruri, care sînt corectate ulterior prin studii mai complexe. Dumas şi alţii susţin punctul de vedere natural că grăsimea corpului îşi are originea direct din grăsimea din alimente. Liebig [18], aplicînd metode mai exacte, a demonstrat că această sursă este uneori insuficientă pentru a explica întreaga cantitate de grăsime. Cantitatea de grăsime produsă de laptele de vacă, de exemplu, poate fi mai mare decît cantitatea de grăsime din alimente. El subliniază de asemenea că grăsimea la fiecare specie de animale este mai mult sau mai puţin specifică, grăsimea de oaie avînd un punct de topire mult mai înalt decît grăsimea de porc, şi ambele diferind de grăsimea ingerată sub formă de alimente în ce priveşte compoziţia. El considera că sursa principală a grăsimii corpului este hrana de natură glucidică şi această părere a concordat perfect cu experienţa agricultorilor care utilizează o astfel de hrană pentru a îngrăşa animalele domestice. Punctul de vedere modern este că grăsimea din corp îşi are originea parţial în lipidele din alimente şi parţial în glucide şi proteine, prin schimburile reciproce discutate mai sus (fig. 578).

Prima dovadă că grăsimile alimentare pot fi depozitate ca atare în ţesuturile adipoase ale corpului a fost obţinută prin alimentarea unor cîini cu grăsimi străine (ulei din sămînţă de in, ulei din sămînţă de struguri, grăsime de oaie) şi prin demonstrarea că acele grăsimi pot fi recunoscute după aceea în ţesuturile lor. Alte experienţe de hrănire sugerează că grăsimea normală din hrană suferă o metabolizare similară. Astfel, Hofmann a folosit un cîine cu o greutate de 26 kg şi l-a supus la post pînă ce greutatea lui s-a redus la 16 kg. Apoi, cîinele a fost hrănit timp de 5 zile cu cantităţi mici de carne şi cu cantităţi mari de grăsime. La sfîrşitul acestui interval de timp, animalul a fost sacrificat şi analizat. Corpul lui conţinea 1 353 g de grăsime, din care numai 131 g ar fi putut proveni din

proteinele utilizate, presupunînd că acest material poate servi ca formator de grăsimi. Prin urmare, o cantitate mare din grăsimea constatată provenea probabil din grăsimea ingerată. Mai tîrziu, Schoenheimer [28] şi colegii lui au marcat fiecare din moleculele de acid gras cu hidrogen izotopic (deuteriu) şi au constatat că, din numărul total de molecule marcate cu care a fost hrănit animalul, o proporţie mare s-a depozitat nemodificată în ţesutul adipos. Mai mult încă, ei au observat un continuu schimb reciproc de acizi graşi între lipidele din hrană şi cele din rezervele animalului şi au demonstrat clar că, chiar dacă aportul caloric al individului egalează sau depăşeşte consumul acestuia, o cantitate însemnată din grăsimea de rezervă este încontinuu înlocuită de acizii graşi din hrană. Două procese separate pot fi presupuse ca implicate în această reacţie: un proces de depunere şi un proces de îndepărtare din depozite. Dacă animalul se găseşte în echilibru energetic, vitezele cu care se desfăşoară cele două procese trebuie să fie egale: dar cînd echilibrul este tulburat, viteza unuia poate depăşi viteza celuilalt, iar depozitele pot fie să crească, fie să scadă. Reglarea vitezelor acestor reacţii este discutată în capitolele al 49-lea şi al 51-lea.

Căile de oxidare şi sinteză. Lipidele nedepozitate în ţesutul adipos şi lipidele extrase din acest ţesut pot fi oxidate înăuntrul celulelor corpului cu degajare de căldură şi energie. Astfel par a fi implicate două căi generale. Cînd oxidarea se produce pe calea uneia din ele, aşa-numita „utilizare directă", nu se acumulează compuşi intermediari în lichidele corpului în concentraţie importantă; totuşi, în cursul utilizării pe cealaltă cale, compuşii intermediari cunoscuţi sub numele de corpi cetonici — acidul β-hidroxibutiric, acidul acetilacetic şi acetona — tind să se acumuleze, iar concentraţia lor poate atinge niveluri suficient de înalte pentru a tulbura grav echilibrul normal acidobazic ale lichidelor corpului.

Mecanismul cel mai important al oxidării acizilor graşi, β-oxidarea, a fost descris de Knoop [15] acum mai bine de 50 ani. El a ajuns la această teorie dintr-un studiu al produşilor de oxidare ai compuşilor fenolici ai acizilor graşi. El a constatat că acidul fenilpropionic, $C_6H_5CH_2CH_2COOH$ dă naştere prin oxidare acidului benzoic, C_6H_5COOH, fără formarea intermediară de acid fenilacetic, $C_6H_5CH_2COOH$, aşa cum ar fi fost de aşteptat dacă oxidarea ar fi avut loc la nivelul carbonului α. Prin oxidarea β-carbonului, cei doi carboni terminali au fost oxidaţi şi expulzaţi cu producere de acid benzoic. Cînd lanţuri mai lungi de acizi graşi — butiric, valerianic, caproic etc. — s-au combinat cu radicalul fenil şi s-au oxidat, acizii cu un număr cu soţ de atomi de carbon au dat ca produs final acid fenilacetic, în timp ce acizii cu un număr fără soţ de atomi de carbon au dat acid benzoic. Din aceasta şi din alte dovezi, Knoop a stabilit ceea ce astăzi este cu tărie confirmat şi anume că lanţul lung de carboni al acidului gras este oxidat la nivelul atomului de carbon β (al doilea carbon din grupul carboxil). Cei doi carboni terminali sînt desprinşi sub formă de acetilcoenzima A, aşa cum se vede în fig. 579, şi rămîne un acid gras care conţine doi atomi de carbon mai puţin.

Primul stadiu în utilizarea acidului gras produce o combinare a acidului şi a coenzimei A prin grupul carboxil al primului şi grupul sulfhidril al coenzimei, cu pierdere de H_2O. Acest nou compus este reprezentat în fig. 579 ca: CO—S—CoA. Reacţia necesită energie, procurată în ţesuturile animale prin combinarea şi transformarea ATP, acidului gras şi

coenzimei A. Ca urmare a acestei activări, acidul gras intră într-un ciclu de reacţii, ciclul acizilor graşi al lui Lynen (fig. 579), în care are loc oxidarea şi din lanţ este îndepărtat un fragment de doi carboni sub forma de acetil-coenzima A, care intră în ciclul acizilor tricarboxilici al lui Krebs. Trecerea prin primul ciclu pentru a doua oară va îndepărta un al doilea fragment de doi carboni din acidul gras, şi aşa mai departe pînă cînd β-oxidarea este desăvîrşită pînă la stadiul de patru carboni.

Ciclul acizilor graşi este un mecanism cu o distribuţie foarte largă în sistemele biologice — pentru sinteza acizilor graşi ca şi pentru oxidarea lor.

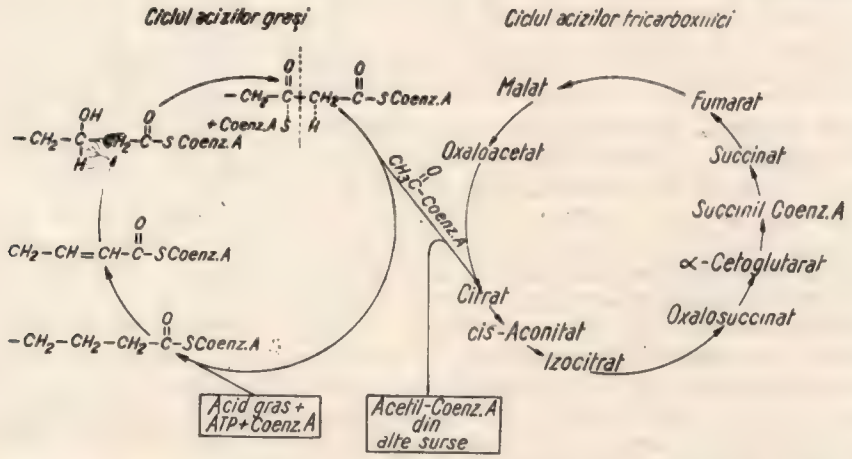


Fig. 579. — Corelaţie între ciclul de dezintegrare a acizilor graşi şi ciclul acizilor tricarboxilici. (După White şi colab., *Principles of biochemistry*, ed. a 2-a, New York. McGraw Hill, 1959).

Toate stadiile sînt reversibile; cînd grăsimea este sintetizată din glucide, aceste reacţii reprezintă reduceri care sînt reflectate în cîtul respirator ridicat al acestei stări (Capitolul al 48-lea).

Legătura formată prin îndepărtarea apei din grupele carboxil şi sulfhidril este considerată ca o legătură cu „energie înaltă", deoarece hidroliza ei produce aproximativ 12,4 kcal./mol.

O a doua cale de utilizare a lipidelor începe cu activarea acizilor graşi ca şi în utilizarea directă; totuşi produşii ciclului acizilor graşi, în loc să se combine cu oxalacetatul şi să intre în ciclul Krebs, se condensează pentru a forma acetoacetil coenzima A, din care se formează acidul acetilacetic printr-o hidroliză ireversibilă catalizată prin intermediul unei dezacilaze (fig. 580). Prezenţa acestei enzime asigură desfăşurarea generală a reacţiei în sensul producerii de acetoacetat, deoarece ea îndepărtează, din părţile reversibile ale sistemului acetoacetil coenzima A, care altfel ar inhiba desfăşurarea reacţiei tot în această direcţie. Descoperirea acestor mecanisme explică unele observaţii, neclare altfel, referitoare la formarea cetonelor. De exemplu, se ştie că o moleculă de acid gras produce vreo 4 molecule de corpi cetonici, ceea ce nu ar fi posibil dacă numai restul de 4 carboni din procesul de oxidare ar putea fi transformat în acid acetilacetic. Acidul caproic (hexanoic, C_6), produce mai multe cetone decît acidul butiric,

în timp ce anumiţi acizi cu catene ramificate produc cetone în cantităţi care necesită condensarea de compuşi cu 2 carboni. MacKay şi colaboratorii săi [22] au propus această teorie de condensare — β — oxidare a producerii de cetone înainte ca să fi fost cunoscută semnificaţia reacţiilor în care intervine acetilcoenzima A. Dovada condensării a fost realizată pe secţiuni de ficat de către Weinhouse şi colab. [34], care au încorporat carbon izotopic în gruparea carboxilică a acidului octanoic (caprilic). Izotopii de carbon au fost găsiţi în cele din urmă în acidul acetilacetic în concentraţii egale ale grupărilor carbonil (—CO—) şi carboxil (—COOH), fapt care sugerează că

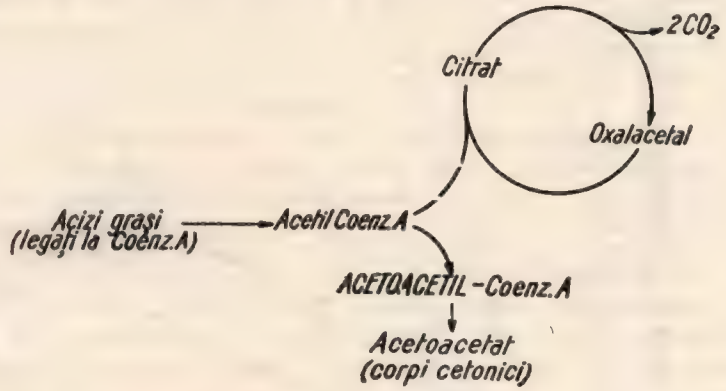


Fig. 580. — Diagrama oxidării acizilor graşi pe calea ciclului acizilor tricarboxilici. (După Lynen, Harvey Lect., 1954, *48*: 210).

a trebuit să se formeze o cantitate importantă de cetone prin condensarea a două grupări terminale carboxil ale acidului octanoic iniţial.

Cetonele sînt compuşii intermediari normali în cursul oxidării acizilor graşi. Atît la animalul intact, cît şi pe secţiunile de ţesut, cetonele se formează cu uşurinţă în ficat, dar ele par a fi utilizate acolo doar în mică măsură. La animalul intact, concentraţia lor în ficat creşte destul de mult, determinînd difuzarea lor în sîngele sinusoidelor hepatice şi declanşînd astfel o cetonemie generalizată. Transportate de plasmă prin tot corpul, ele sînt absorbite de celule, unde oxidarea lor este completată pînă la bioxid de carbon şi apă. Cetonemia atinge nivelul maxim cînd cea mai mare parte a energiei şi căldurii organismului provine din catabolismul lipidelor ca, de exemplu, în timpul postului (fig. 581), sau în diabetul zaharat. Cetonemia poate fi redusă în timpul postului prin administrarea de glucide, care furnizează un alt tip de substrat şi reduce necesitatea oxidării lipidelor. În mod similar, în diabetul zaharat, unde glucidele disponibile nu sînt utilizate din cauză că nu sînt prezente cantităţi adecvate de insulină, administrarea de insulină accelerează utilizarea glucozei, suprimă dependenţa individului de catabolismul lipidic şi produce scăderea cetonemiei. Posibilitatea de a reacţiona în acest fel este foarte importantă în dirijarea tratamentului diabetului zaharat clinic deoarece, deşi cetoacizii sînt surse preţioase de energie, ei sînt în acelaşi timp acizi organici destul de puternici şi ca atare tulbură mecanismele reglării acidobazice a lichidelor corpului şi pot

să provoace chiar acidoze fatale sau grave, în cazul cînd este lăsată să persiste o cetonemie necontrolată.

Ficatul este singurul organ capabil să adauge cetone în sîngele cu care este perfuzat şi el furnizează periferiei cetone, aşa cum furnizează şi glucoză sanguină. Cantitatea furnizată depinde de intensitatea utilizării de către animal a lipidelor pentru căldură şi energie. S-au făcut încercări pentru a determina cantitativ importanţa cetogenezei hepatice ca o cale de utilizare a grăsimilor. Astfel, Stadie [29] şi alţii au sugerat că, în timp ce

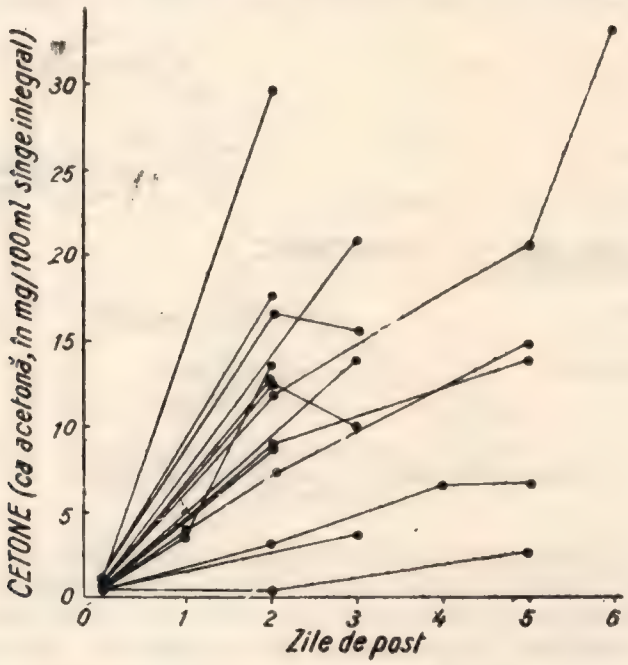


Fig. 581. — Modificările cetonelor sanguine la subiecţii umani în timpul postului. (După Kartin şi colab., *J. clin. Invest.*, 1944, 23 : 824).

utilizarea periferică a cetonelor ar putea teoretic să se desfăşoare suficient de rapid pentru a reprezenta de 4—6 ori producţia bazală de căldură a animalului, datele experimentale arată că numai 30% din cantitatea totală de grăsime catabolizată este iniţial transformată în cetone la nivelul ficatului, chiar la animalele cu diabet pancreatic necontrolat, ameninţate de cetoză gravă. Prin urmare, utilizarea directă în ficat şi muşchi pare a fi calea cea mai importantă pentru eliberarea de energie din acizii graşi.

Rolul ficatului în metabolismul lipidelor. Prin capacitatea lui de a efectua β-oxidarea, sinteza acizilor graşi din glucide şi proteine, şi de asemenea de a aproviziona restul corpului cu cetone, ficatul joacă un rol dominant în metabolismul lipidelor, ca şi în metabolismul glucidelor şi proteinelor. Ca o consecinţă a activităţii lui în utilizarea lipidelor, ficatul conţine în mod normal o cantitate apreciabilă, dar variabilă, de grăsime. Anumite boli au ca rezultat acumularea unor cantităţi excesive

de grăsime în celulele ficatului ; această condiţie este uneori denumită „degenerescenţă" iar alteori este cunoscută ca infiltraţie grăsoasă. Această stare nu este o boală în sine, ci este mai degrabă un semn al prezenţei unei oarecare dereglări metabolice (tabelul 36). Un ficat gras reprezintă în metabolismul lipidelor ceea ce este hiperglicemia pentru metabolismul glucidic — o stare mai degrabă obişnuită care necesită intervenţie numai cînd atinge niveluri superioare limitelor normale, relativ largi. Majoritatea experienţelor au fost efectuate pe şobolani sau cîini depancreatizaţi. La şobolani, o hrană relativ bogată în colesterol duce la depunerea de esteri colesterolici în ficat ; hrana bogată în grăsime neutră sau săracă în colină determină o depunere de esteri de glicerină ai acizilor graşi, ca atunci cînd animalul este în inaniţie ; şi anumiţi componenţi ai complexului vitaminic B — în special tiamina şi biotina — determină acumularea de grăsime în ficat cînd sînt adăugaţi la hrana şobolanului.

La cîinii depancreatizaţi al căror diabet este influenţat de insulină se constată de asemenea că ficatul conţine foarte multă grăsime. Deoarece concentraţia grăsimilor din organ depinde de viteza cu care grăsimea intră şi iese din celulele hepatice, o alterare a oricăruia dintre aceşti factori poate declanşa o infiltraţie grăsoasă. Astfel, în cazul unei alimentaţii bogate în grăsime sau în timpul postului, cînd animalul catabolizează cantităţi mari de acizi graşi, viteza transportului lor în celulele hepatice este probabil crescută, iar steatoza este o manifestare a intensificării transferului lipidelor hepatice în aceste condiţii. Pe de altă parte, la cîinii pancreatectomi-

Tabelul 36

Ficatul gras şi agenţii lipotropi

(După West şi Todd, *Textbook of biochemistry*, N. Y., McMillan Co., 1952)

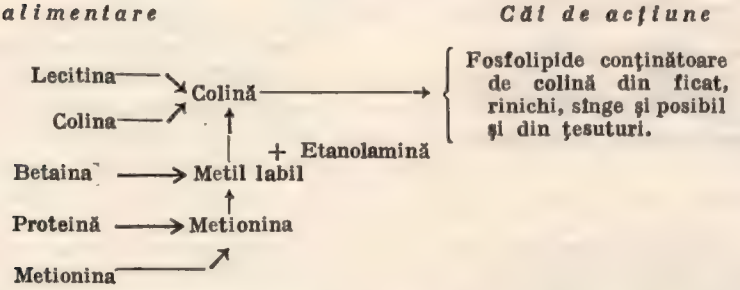
Cauze	*Agenţii lipotropi*
Deficite	
A. Acizii graşi esenţiali. Interferează cu sinteza fosfolipidelor.	Acizii graşi esenţiali.
B. Colina. Interferează cu sinteza fosfolipidelor.	Colina, metionina, betaina.
C. Piridoxina. Măreşte nevoia de inositol şi colină.	Inositolul. Colina şi metionina sînt mai puţin eficiente.
D. Acidul pantotemic. Efectul este necunoscut.	Colina ? Metionina ?
E. Hormonul tiroidian. Metabolism scăzut.	
Excedente	
A. Cistina. Stimulează apetitul şi metabolismul. Deviază metionina.	Colina. Metionina.
B. Colesterolul. Tinde să distrugă acizii graşi principali din sinteza fosfolipidelor.	Colina. Metionina.
C. Acidul guanidinacetic. Ia grupările metil pentru a forma creatinina ; interferează cu sinteza colinei.	Colina. Metionina.
D. Tiamina. Măreşte apetitul şi metabolismul. Deviază metionina din sinteza colinei.	Colina. Metionina.

Cauze	*Agenţii lipotropi*
E. Biotina. Măreşte nevoia de inositol.	Inositolul, lipocaic.
F. Riboflavina. Măreşte apetitul şi metabolismul.	Colina. Metionina.
G. Niacina. Produce deficit de colină prin sustragerea grupărilor metil din colină.	Colina. Metionina.
H. Hormonul hipofizar anterior. Efecte posibile datorită factorului mobilizator al grăsimilor, adipokinina.	
I. Hormonii corticosuprarenali. Intensifică mobilizarea grăsimii spre ficat.	
J. Hormonii sexuali feminini. Mecanism de acţiune nesigur.	
Toxice hepatice. CCl_4, P etc. produc leziuni tisulare şi micşorează capacitatea de metabolizare a lipidelor aduse la ficat.	Colina. Ajută la refacere, dar nu previne.

zaţi şi la şobolanii cărora li s-a administrat biotină, se consideră că grăsimile se acumulează deoarece celulele hepatice nu pot dispune de o cantitate de grăsime pe care, în mod obişnuit, o vehiculează fără dificultate. Această deficienţă poate constitui rezultatul unei incapacităţi de a sintetiza fosfolipidele (tabel 37), deoarece acumularea de grăsime poate fi prevenită prin adăugarea în alimentaţie a unor compuşi cunoscuţi a fi componenţi ai moleculelor de fosfolipide [7].

Tabelul 37

Factorii lipotropi



Numeroase ţesuturi ingerate de animale sau de bolnavi furnizează factori lipotropi. Pancreasul, în afară de aportul de proteine şi lecitină, activează şi enzimele care fac disponibilă metionina, poate şi colina, din proteinele şi fosfolipidele din hrană. Unele fosfolipide care conţin colină şi proteine sînt furnizate, desigur, de pancreasul ingerat. (După Best, *Diabetes and insulin and the lipotropic factors*, Springfield, Ill., Charles C. Thomas, 1948).

Substanţele care previn steatoza hepatică sînt considerate ca avînd o acţiune „lipotropă". În prezent au fost deosebite 3 tipuri de factori lipotropi, din care în general cel mai eficient este colina, unul din constituenţii lecitinelor şi sfingomielinelor. (Metionina, un aminoacid care favorizează sinteza colinei în corp, poate fi utilizată în locul colinei). Inositolul, de asemenea prezent în fosfolipide, este eficient în special faţă de ficatul gras prin biotină. Şi, în sfîrşit, lipocaicul, a cărui compoziţie chimică este încă necunoscută şi care poate fi extras din pancreas, previne dezvoltarea infiltrării grase la cîinii depancreatizaţi (tabelul 36). Cu toate studiile experimentale relativ largi ale acestor diverşi factori, relaţiile dintre condiţiile produse experimental şi cele observate în clinică nu sînt de loc evidente.

Transformarea hidraţilor de carbon în grăsime. Faptul că grăsimea corpului poate să se formeze din hidraţii de carbon s-a demonstrat pentru prima oară prin experienţe de alimentare. Astfel Rubner a hrănit un cîine (5,85 kg) timp de 2 zile cu un regim care conţinea zahăr, amidon şi grăsime, cu un conţinut total de carbon egal cu 176,6 g. În timpul acestei perioade animalul a excretat 87,1 g carbon. Prin urmare, s-au reţinut în corp 89,5 g de carbon. Grăsimea administrată, 4,7 g, conţinea (4,7 × 0,77) 3,6 g de carbon. Azotul total excretat în această perioadă a fost 2,55 g, ceea ce indică deci metabolismul a 16 g proteine corporale (2,55 × 6,25). Cu presupunerea care nu a fost demonstrată că tot carbonul din aceste proteine a fost reţinut în corp, aceasta ar echivala cu 8,32 g carbon (16 × 0,52) ; astfel încît 3,6 + 8,32 sau 12 g carbon ar putea să provină din alte surse decît hidraţii de carbon din alimente, lăsînd totuşi o cantitate de 89,5 — 12 sau 77,5 g de carbon care putea să fi provenit numai din hidraţii de carbon. Această cantitate de carbon a putut fi reţinută numai ca glicogen sau grăsimi. Admiţînd că depozitarea cea mai mare posibilă de glicogen ar fi 78 g, sau 34,6 g de carbon, ar rămîne încă 42,9 g de carbon care ar fi putut fi reţinut numai ca grăsime. În numeroase alte experienţe de îngrăşare la animale, grăsimea înmagazinată de animal nu a putut fi justificată prin grăsimea din alimente şi nici prin presupunerea că ea a provenit din proteine.

În descrierea căilor de utilizare şi sinteză a acizilor graşi în ciclul acizilor graşi s-au menţionat reacţiile reductoare necesare pentru sinteza grăsimilor din hidraţii de carbon. În fig. 579 aceste reduceri sînt marcate prin adăugarea a 2H la fiecare din cele două stadii diferite ale ciclului sintetic. Cu alte cuvinte, conţinutul în oxigen al acizilor graşi este de numai 11%, în timp ce oxigenul constituie aproximativ 53% din molecula de glucoză ; în comparaţie cu atomii de hidrogen şi carbon ai acizilor graşi, hidrogenul şi carbonul din glucoză sînt deja parţial oxidaţi. Altfel exprimat grăsimea are proporţional, un număr mai mare de legături $-\overset{|}{\underset{|}{C}}-H$ decît hidraţii de carbon. Transferul de carbon şi hidrogen de la glucoză la acidul gras cu un nivel de oxidare mai puţin complet necesită adaosul de energie la sistem, o cantitate de energie egală cu diferenţa de energie chimică potenţială dintre cele două tipuri de compuşi, plus energia pierdută sub formă de căldură în întreaga reacţie. Prin urmare, transformarea este catabolică deoarece ea este însoţită de o cheltuială de energie — consum care poate contribui la „acţiunea dinamică specifică" a substanţelor alimentare glucidice. În condiţii adecvate, transformarea oricărei cantităţi însemnate

de glucoză în grăsime poate fi decelată prin efectele ei asupra coeficientului respirator general al animalului (capitolul al 48-lea). Cantitatea de CO_2 produs prin transformare este mai mare decît absorbţia de O_2 şi eliminarea excesului de CO_2 prin plămîni modifică raportul CO_2/O_2. Deoarece prin aceasta numărătorul creşte, cîtul respirator creşte proporţional. Această modificare poate fi observată în ţesuturi izolate ca secţiunile de ficat, ca şi la animalul intact. Cînd cantităţi mari de grăsime sînt sintetizate din glucide cîtul respirator total poate creşte mult peste unitate (cel puţin pînă la 1,22).

Metabolismul proteinelor

Aminoacizii — constituenţi ai proteinelor. Utilizarea proteinelor se desfăşoară în două stadii. Primul este efectuat în tractul gastrointestinal, unde enzimele proteolitice secretate de glandele digestive desfac moleculele mari, complexe, din substanţele alimentare proteice în părţile lor constitutive, aminoacizii, sau în lanţuri relativ simple de aminoacizi, peptidele. Greutatea moleculară a proteinelor variază de la 13 000 la cîteva milioane, dar aminoacizii variază numai de la 75 (glicina) la 240 (cistina), ceea ce se situează perfect între limitele de dimensiune ale hidraţilor de carbon simpli. (Greutatea moleculară a glucozei este de 180). Din cauza dimensiunilor mai mici, simplicităţii lor relative şi numărului lor limitat, aminoacizii pot fi studiaţi cu oarecare uşurinţă atît înăuntrul, cît şi în afara corpului, în timp ce fiziologia proteinelor poate fi azi cercetată numai pînă la o anumită limită.

Sursele de aminoacizi. *Produşii de digestie.* Din intestin, produşii de digestie ai proteinelor sînt absorbiţi în curentul sanguin portal şi în limfă, care ajunge curînd la sîngele venos din trunchiul venos brahiocefalic stîng. Adăugarea acestor peptide şi aminoacizi la plasmă tinde desigur să mărească nivelul azotului aminic din plasmă. Van Slyke [31] a constatat totuşi că această creştere este mai mare în sîngele din vena portă decît în cel din circulaţia sistemului, şi această observaţie i-a sugerat că ficatul îndepărtează aminoacizii şi peptidele simple din sîngele care-l perfuzează. Cînd concentraţia lor în sîngele portal creşte, ficatul îi elimină suficient de rapid pentru a micşora efectul lor asupra compoziţiei sîngelui din circulaţia sistemică, dar şi ţesuturile periferice absorb şi depozitează temporar o cantitate importantă. Prin urmare, constanţa relativă a nivelului aminoacizilor sanguini rezultă dintr-un echilibru bine reglat între vitezele cu care aceşti compuşi sînt adăugaţi sau îndepărtaţi din sînge. Expresia „echilibru dinamic" se aplică atît la starea aminoacizilor sanguini, cît şi la starea zahărului din sînge.

Proteinele tisulare. Deşi tractul gastrointestinal trimite o mare cantitate de aminoacizi în sîngele portal în timpul digestiei alimentelor proteice, intestinul nu poate fi singura sursă a acestor compuşi. Schoenheimer [28] a arătat că se face un schimb reciproc continuu de aminoacizi între plasmă şi constituenţii proteici ai unor organe ca ficatul, rinichiul, splina şi muşchiul scheletal, ca şi în cazul proteinelor plasmatice. În timpul postului sau inaniţiei, proteinele tisulare cedează sîngelui o cantitate mai mare de aminoacizi decît cantitatea pe care o extrag din sînge, şi astfel anumite organe, în primul rînd ficatul şi muşchiul scheletal, devin în mod

evident surse ale azotului aminoacidic sanguin. Acest lucru contribuie în mare măsură la pierderea în greutate din timpul inaniției și explică de ce anumite organe pierd mai mult în greutate decît altele (tabelul 38).

Tabelul 38

Pierderea de greutate în timpul inaniției la pisică
(după Voit)

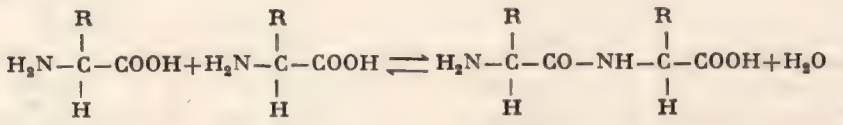
	Greutatea presupusă a organelor înainte de inaniție — în grame	*Pierderea reală în greutate a organelor — în grame*	*Pierderea pentru fiecare 100 g de țesut proaspăt (pierdere procentuală)*
Os	393,4	54,7	13,9
Mușchi	1 408,4	429,4	30,5
Ficat	91,9	49,4	53,7
Rinichi	25,1	6,5	25,9
Splină	8,7	5,8	66,7
Pancreas	6,5	1,1	17,0
Testicule	2,5	1,0	40,0
Plămîni	15,8	2,8	17,7
Inimă	11,5	0,3	2,6
Intestine	118,0	20,9	18,0
Creier și măduvă	40,7	1,3	3,2
Piele și păr	432,8	89,3	20,6
Grăsime	275,4	267,2	97,0
Sînge	138,5	37,3	27,0
Restul	136,0	50,0	36,8

Administrarea parenterală. Deoarece toate proteinele utilizate de organism sînt total sau aproape total desfăcute în aminoacizi în cursul digestiei și absorbției lor, organismul ar trebui să fie capabil să substituie necesitățile sale alimentare în proteine cu o cantitate echivalentă dintr-un amestec adecvat de aminoacizi. Primele experiențe de acest fel au fost făcute de Loewi, care a administrat cîinilor un regim alimentar compus dintr-o anumită cantitate de hidrați de carbon și grăsimi, împreună cu proteine care au fost supuse în prealabil unei digestii pancreatice prelungite pînă la completa lor hidrolizare. Pe baza acestei alimentații, animalele au fost capabile să sintetizeze proteinele. De fapt, animalele pot trăi și prospera cu o hrană similară fără adaosul de grăsimi sau hidrați de carbon; mai mult încă, nu este nevoie ca amestecul de aminoacizi să fie administrat pe calea tractului gastrointestinal, ci poate fi injectat intravenos [9]. Administrarea intravenoasă este utilă în tratamentul bolnavilor incapabili să primească sau să rețină proteinele administrate oral și face posibilă alimentarea bolnavilor care altfel ar suferi de o carență în proteine. Este ușor de înțeles că așa-numiții aminoacizi „esențiali" sînt la fel de importanți cînd sînt administrați intravenos ca și atunci cînd sînt administrați oral, iar acizii „neesențiali" își păstrează caracterul lor neobligatoriu, indiferent de calea de administrare.

Utilizarea aminoacizilor. *Sinteza proteinelor.* Metabolizarea aminoacizilor absorbiți de ficat este extrem de variabilă, dar ea poate fi

presupusă din cunoaşterea stării fiziologice a individului implicînd vîrsta lui, starea de nutriţie, activitatea şi temperatura ambiantă. Cel puţin pentru o scurtă perioadă de timp ficatul depozitează o cantitate mică de azot aminoacidic [32], dar partea cea mai mare a aminoacizilor este: 1) sintetizată pentru a da proteine; 2) oxidată pînă la bioxid de carbon, apă şi uree; 3) transformată în hidraţi de carbon sau grăsime; sau 4) utilizată în formarea anumitor derivaţi ai aminoacizilor, ca glutationul, adrenalina, creatina etc.

Cunoaştem puţine lucruri despre reacţiile chimice răspunzătoare de sinteza proteinelor din cauză că structura moleculelor proteice nu a fost încă pe deplin clarificată. Totuşi nu există nici o îndoială că aminoacizii prezenţi în sînge şi în lichidele interstiţiale sînt precursorii proteinelor tisulare sau că sinteza acestora din urmă este, în ultima instanţă, antiteza reacţiilor de hidroliză prin care proteinele sînt degradate chimic pentru a produce aminoacizii. Conform teoriei, în prezent universal acceptată, despre structura proteinelor, bazată pe studiile clasice ale lui Emil Fischer [10], proteinele sînt constituite din aminoacizi uniţi prin „legături peptidice" în care gruparea aminică a unui acid se uneşte cu gruparea carboxilică a altuia, astfel:



Prin reacţii de acest tip au putut fi preparate în laborator peptidele simple şi chiar polipeptidele, iar Bergmann şi Fruton [2] au arătat că compuşii astfel preparaţi servesc ca substraturi pentru enzimele proteolitice cunoscute — tripsina, chimotripsina, pepsina, catepsina ş.a. Deoarece enzimele sînt foarte specifice faţă de substraturile lor, concluzia evidentă este că compuşii sintetici se aseamănă foarte mult cu substraturile întîlnite în mod natural de enzimele respective. Prin urmare, catenele peptidice preparate *in vitro* sînt probabil absolut identice cu catenele formate cînd are loc sinteza proteinelor înăuntrul celulelor vii. Diferitele proteine sintetizate de corp diferă evident una de alta, atît în ce priveşte cantităţile relative, cît şi cele absolute ale diferiţilor aminoacizi prezenţi în moleculă, precum şi în ce priveşte ordinea tipurilor în care aminoacizii se organizează. Numărul de tipuri posibile în care 22 sau mai mulţi aminoacizi ar putea fi aranjaţi pentru a produce compuşi cu greutăţi moleculare pînă la cîteva milioane, depăşeşte înţelegerea noastră. Modul în care celulele corpului sînt capabile să realizeze în mod adecvat asemenea tipuri complexe şi modul în care o celulă dată este capabilă în consecinţă să-şi producă proteinele caracteristice ei constituie probleme pasionante care aşteaptă încă să fie rezolvate.

Faptul că sinteza proteinelor măreşte schimbul energetic al individului a fost observat în legătură cu viteza metabolică bazală mare a subiecţilor în creştere (capitolul al 48-lea). Cînd se produce reacţia opusă — descompunerea proteinei sau hidroliza unei catene peptidice — energia este eliberată sub formă de căldură, iar cantitatea de energie astfel eliberată este destul de mare pentru a constitui un factor delimitant în determinarea

direcției reacției. Aceasta înseamnă că în prezența enzimei adecvate (sau a unui acid tare sau baze tari) peptidele sînt hidrolizate spontan cu dezvoltare de căldură; dar o peptidă nu poate fi sintetizată dintr-un amestec de aminoacizi, chiar în prezența enzimei adecvate, dacă energia nu este furnizată amestecului de vreo altă reacție. Nu se cunoaște cauza unei astfel de energii suplimentare înăuntrul celulei vii; totuși, într-o ultimă instanță, energia trebuie să provină de la oxidarea unei substanțe alimentare — de aici metabolismul bazal ridicat asociat cu creșterea activă.

Deși nu dispunem decît de date limitate referitoare la vitezele de reacție și la cantitățile de compuși implicați în metabolismul intermediar al proteinelor, experiențele bine concepute ale lui Schoenheimer au conturat în mod clar aspectul general al acestor reacții. Schoenheimer și colegii săi [28] au marcat sau etichetat moleculele de aminoacizi sau porțiuni de molecule prin încorporarea în ele a unor cantități cunoscute de izotopi, azot greu (N^{15}) și deuteriu (hidrogen greu). Cantități cîntărite de aminoacizi marcați au fost administrate animalelor mature care se găseau în echilibru azotat. Examinarea cadavrelor șobolanilor, făcută 3 zile mai tîrziu, a arătat că animalele au reținut fiecare aminoacid sub formă de proteine pînă la aproximativ 1/2 din cantitatea totală care fusese administrată (tabelul 39).

Tabelul 39

Azotul aminic administrat la șobolani adulți normali

(aminoacizii izotopici corespunzînd la 25 mg N/zi timp de 3 zile au fost adăugați la hrana normală de bază)

Materialul analizat	*Procentajul recuperării N^{15} administrat*	
	după ingerare de l (−) − leucină	*după ingerare de glicină*
Material excretat	%	%
Fecale	2,2	2,6
Urină	27,4	40,8
Corpul animalului		
N neproteic	8,2	11,1
N proteic	56,5	44,3
T o t a l	94,3	98,8

(După Schoenheimer, *The dynamic state of body constituents*, Cambridge, Mass., Harvard University Press, 1942).

Diferitele părți ale corpului au reținut cantități diferite: proteinele plasmatice au reținut cantitatea relativă cea mai mare, iar mușchii scheletali au reținut cantitatea absolută cea mai mare (tabelul 40). O cantitate mare din azotul izotopic a fost transferată de la aminoacizii administrați în hrană în anumiți alți aminoacizi din proteinele tisulare. Astfel, nu a fost numai un schimb de aminoacizi întregi între proteinele alimentare și cele tisulare, ci și un schimb de azot aminic între aminoacizii din hrană și cei din țesuturi.

Tabelul 40

Conținutul în N^{15} al azotului proteic obținut din diferitele organe după administrare de l (—) — leucină și glicină (25 mg N/zi)

(Calculat pentru 100 atomi % N^{15} din compușii administrați)

Organ	*După administrare de l (—) — leucină*	*După administrare de glicină*
Ser	1,67	1,78
Hemoglobină	0,29	0,46
Ficat	0,94	1,40
Perete intestinal	1,49	0,98
Rinichi	1,38	—
Inimă	0,89	—
Splină	1,10	—
Testicule	0,77	—
Piele	0,18	—
Mușchi	0,31	0,29

(După Schoenheimer, *The dynamic state of body constituents*, Cambridge, Mass., Harvard University Press, 1942).

Mecanismele acestor schimburi sînt necunoscute, dar cel puțin într-o anumită măsură ele trebuie să cuprindă un schimb de grupări aminice ca atare. Cînd Schoenheimer a administrat animalelor azot izotopic sub formă de citrat de amoniu, azotul (N^{15}) din NH_4^+ a fost încorporat rapid în proteinele tisulare. Schimbul este probabil de natură enzimatică, iar numele de „transaminază" a fost dat tipului de enzimă responsabilă pentru această reacție. Totuși, transaminazele izolate pînă acum din țesuturi pot efectua schimburi de grupe aminice numai între un număr foarte mic din numeroșii compuși care în mod normal trebuie să participe la aceste reacții.

Schoenheimer și colegii lui au observat deosebiri interesante între diferiții aminoacizi în ce privește vitezele lor de reacție și tipurile de reacție la care ei participă. În legătură cu sinteza proteinelor în general, studiul său poate fi rezumat după cum urmează: chiar la animalul adult sinteza proteinelor se produce cu o viteză surprinzător de rapidă (care probabil egalează viteza descompunerii proteinelor, deoarece echilibrul azotat este menținut). Această sinteză include porțiuni din moleculele proteinelor tisulare și reprezintă o scindare rapidă și o resinteză a catenelor peptidice prin care aminoacizii prezenți în lichidele corpului sînt introduși în proteine. În această sinteză, celulele utilizează chiar fracțiuni din moleculele de aminoacizi, cu rezultatul că o grupare amino poate fi utilizată în afara lanțului de carboni cu care ea a fost inițial asociată. La un individ mai tînăr, care reține activ azotul, viteza sintezei proteinelor depășește viteza descompunerii lor, această disproporție dintre cele două reacții opuse producînd o creștere absolută a proteinelor tisulare, fenomen care constituie una din caracteristicile esențiale ale procesului de creștere.

Proteinele în care sînt sintetizați aminoacizii exercită în organism o mulțime de funcții diferite. Cele mai importante dintre toate sînt enzimele care efectuează schimburile energetice ce fac posibile toate fenomenele fiziologice și biologice. Mai mult încă, transmiterea caracterelor ereditare este determinată în mare măsură de nucleoproteine — genele — prezente în

ovulul şi spermatozoidul din care se dezvoltă individul. Proteinele formaţiunilor fibroase din ţesutul conjunctiv, oase, piele etc. susţin şi protejează organismul, în timp ce alte proteine menţin organizaţia tipică a fiecărei celule şi a fiecărui ţesut. Proteinele plasmatice au fost deja discutate (capitolul al 23-lea). Prin incapacitatea lor de a pătrunde cu uşurinţă prin membranele capilare, ele joacă un rol decisiv în reglarea repartiţiei apei din corp şi sînt considerate ca reprezentînd o formă sub care proteinele sînt transportate prin tot corpul [23]. Ele includ, de asemenea, şi fibrinogenul care ia parte la coagularea sîngelui şi anticorpii care dau rezistenţă sau imunitate faţă de boli. Unii hormoni, de exemplu cei din lobul anterior al hipofizei, din tiroidă, paratiroidă şi insulele pancreatice, circulă în mod evident împreună cu proteinele plasmatice. Toţi aceşti compuşi şi mulţi alţii înrudiţi cu ei trebuie să fie achiziţionaţi de individ prin reacţii sintetice care încep cu aminoacizii sau cu peptidele simple. Începînd cu cantitatea relativ infimă prezentă în ovulul fecundat, individul atinge în cele din urmă stadiul adult prin producerea şi reţinerea proteinelor necesare structurii lui caracteristice şi tipurilor sale speciale de schimburi energetice.

Dezaminarea. Aminoacizii care nu sînt extraşi din lichidele corpului în timpul sintezei proteinelor pot fi oxidaţi direct sau pot fi transformaţi în hidraţi de carbon sau grăsimi. În ambele cazuri, gruparea amino caracteristică este îndepărtată şi rămîne o catenă conţinînd carbon-hidrogen-oxigen, înrudită de aproape cu compuşii cu 3 şi 4 carboni care servesc ca intermediari în oxidarea hidraţilor de carbon şi grăsimilor şi care nu pot fi distinşi prin analizele chimice obişnuite de compuşii similari proveniţi din alte surse. În acest stadiu de utilizare, o diviziune arbitrară în metabolism proteic, glucidic şi lipidic, nu prea este posibilă, deoarece trecutul moleculei este de mică importanţă pentru celula care utilizează compusul intermediar. Cetoacizii formaţi prin dezamînările oxidative intră în rezervorul metabolic unde ei pot fi incluşi în reacţiile enzimatice care îi oxidează în bioxid de carbon şi apă, eliberînd astfel energie şi căldură. Pe de altă parte, produsele de dezintegrare proteice dezaminate ale anumitor aminoacizi pot fi scoase din „rezervor" şi sînt utilizate din nou la sinteza proteinelor sau la sinteza glucozei, glicogenului, acizilor graşi sau grăsimilor neutre. Astfel ei pot fi indentificaţi şi clasificaţi din nou ca una sau alta din cele trei substanţe alimentare de bază.

Transformarea în glucoză sau glicogen. Transformarea proteinelor în hidraţi de carbon a fost sugerată pentru prima oară de experienţele lui Claude Bernard [26], care a constatat că după ce glicogenul hepatic al unui animal a fost epuizat prin inaniţie, el poate fi refăcut prin administrare de proteine, dar nu prin administrare de grăsimi. Observaţiile lui au fost confirmate de cercetări ulterioare care au arătat că ori de cîte ori rezervele de hidraţi de carbon sînt epuizate la un animal normal, o fracţiune mare din orice proteină sau din orice amestec de aminoacizi administraţi acestui animal poate fi justificată cantitativ ca glicogen, glucoză sau derivaţii acestora. Lusk [20] şi colegii lui au reuşit să studieze posibilităţile de formare din hidraţi de carbon a diferiţilor aminoacizi la cîini cărora li s-a administrat florizină, o substanţă care inhibează selectiv reabsorbţia de glucoză la nivelul rinichiului. Sub influenţa florizinei, glucoza este excretată prin urină, zahărul din sînge scade la nivele joase, iar animalul suferă de o deficienţă glucidică generalizată, care este doar temporar amelio-

rată prin administrare de glucoză. Cînd unui astfel de animal i se administrează proteine, glucoza şi azotul ureic din urină cresc proporţional (fig. 582), ceea ce sugerează că o parte din proteine au fost dezaminate şi transformate în glucoză. Cuantumul de proteină astfel utilizată se poate calcula înmulţind greutatea azotului urinar suplimentar cu 6,25 — deoarece azotul este prezent în proteină în proporţie de 1 parte la 6,25. Lusk a cons-

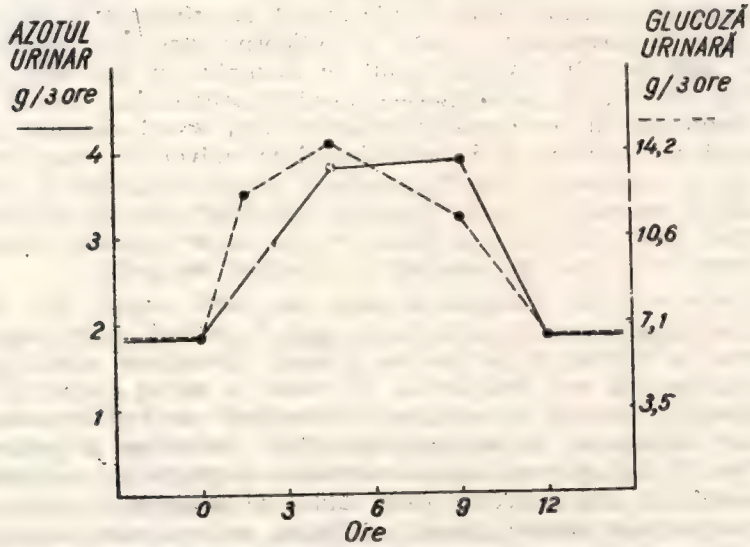


Fig. 582. — Curbă prezentînd excreţia urinară de glucoză şi azot la un cîine florizinizat, hrănit cu 500 g carne. (După Lusk, *The elements of the science of nutrition*, ed. a 4-a, 1928).

tatat că raportul glucoză urinară/azot, raportul D : N sau G : N, s-a ridicat la 3,65 g de glucoză pentru fiecare gram de azot. Cu alte cuvinte, 6,25 g proteină au produs 3,65 g glucoză la cîinele florinizat, adică 58% din proteine au fost transformate în glucoză. Drury [8] a sugerat ulterior că dacă se ia în considerare şi glucoza care nu este excretată din cauză că ea este catabolizată înainte de a ajunge la rinichi, raportul real D :N poate ajunge la valoarea 5 sau 6, ceea ce sugerează că proteinele pot fi transformate în hidraţi de carbon în proporţie de 1 :1. Pentru a interpreta aceste rezultate în mod adecvat, trebuie să ne amintim că experienţele au fost executate pe cîini adulţi, cînd formarea de glucoză din orice sursă posibilă s-a desfăşurat cu o viteză maximă datorită deficienţei extreme de glucoză cauzată de pierderea enormă de glucoză prin urină.

Deşi proprietatea glicogenetică a unor anumiţi aminoacizi este foarte uşor măsurată la animale sub influenţa florizinei, aceleaşi transformări se produc şi în condiţii mai apropiate de normal. Unele proteine sînt totdeauna transformate în hidraţi de carbon, întocmai după cum unii hidraţi de carbon sînt totdeauna utilizaţi la sinteza aminoacizilor. Capacitatea de a efectua glucogeneza este deosebit de importantă dacă aportul alimentar de hidraţi de carbon este limitat, ca atunci cînd animalul este supus la un regim de carne sau cînd este nemîncat sau în stare de post sau înfometare. Un număr

mic de celule din corp, inclusiv cele ale sistemului nervos central, obţin majoritatea energiei lor prin oxidarea hidraţilor de carbon, iar aceste celule nu pot supravieţui nici chiar unei scurte perioade de post dacă ficatul nu le poate aproviziona cu glucoză provenită din proteinele tisulare. S-a arătat că mai mult decît jumătate din aminoacizi formează glucoză la şobolan şi la cîine. Reacţiile chimice responsabile pentru transformare nu au fost descoperite, dar există motive să credem că gruparea amino este îndepărtată printr-o reacţie oxidativă, care produce un cetoacid.

Astfel, dezaminarea alaninei produce acid piruvic, care este transformat cu uşurinţă în glicogen sau glucoză de către ficat:

$$\underset{\text{alanină}}{CH_3CH(NH_2)COOH} \rightleftharpoons \underset{\text{ac. piruvic}}{CH_3COCOOH} \rightleftharpoons \text{glicogen} \rightleftharpoons \text{glucoză}$$

Transformarea în grăsime. Din cauză că dezaminarea aminoacizilor glicogenetici produce compuşi identici cu anumiţi intermediari din metabolismul glucidic, formarea de grăsime din proteine şi din hidraţi de carbon poate avea loc pe calea aceloraşi serii de reacţii — adică pe calea piruvatului şi acidului acetic sau „acetil". În plus, anumiţi aminoacizi sînt abătuţi direct în metabolismul grăsimilor prin dezaminările oxidative care produc corpi cetonici (tabelul 41), dar deoarece numai un număr limitat de aminoacizi a fost arătat ca suferind acest tip de transformare, semnificaţia acestei cetogeneze nu este clară. Oricare ar fi reacţiile chimice intermediare, este evident că prin transformarea proteinelor în lipide individul acumulează o rezervă energetică şi conservă cea mai mare parte din energia potenţială a oricărui surplus de proteine alimentare care nu este utilizat în sinteza proteinelor tisulare.

Tabelul 41

Corelaţia aminoacizilor cu ciclul acizilor tricarboxilici

Aminoacizii care formează intermediarii ciclului în dezaminare

Acidul glutamic	⟶	acid α-cetoglutaric
Acidul aspartic	⟶	acid oxalacetic
Alanina	⟶	acid piruvic

Aminoacizi care formează acid glutamic

Histidina, Arginina, Citrulina, Prolina, Hidroxiprolina ⟶ acid glutamic ⟶ acid α-cetoglutaric

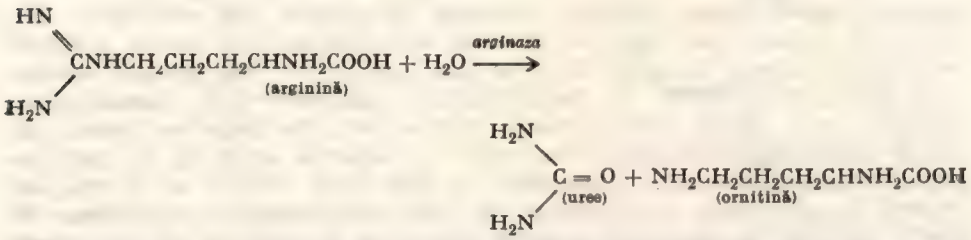
Aminoacizi care formează acid acetilacetic

Leucina, Fenilalanina, Tirozina ⟶ acid acetilacetic

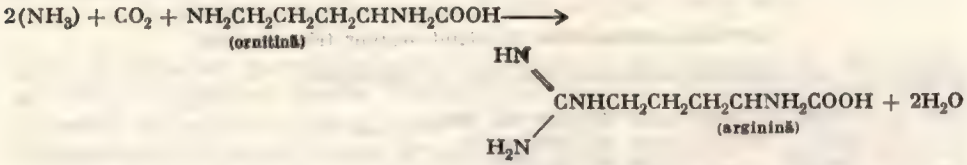
(După Krebs, *Harvey Lectures*, 1950, *44*: 165).

Sinteza şi excreţia ureei. Grupările aminice îndepărtate din aminoacizii care sînt oxidaţi direct sau transformaţi în hidraţi de carbon sau grăsime sînt în cele din urmă excretate de rinichi ca uree, un compus sinte-

tizat la nivelul ficatului*. Bollmann şi colab. [5] au descoperit că după extirparea ficatului la cîine aminoacizii tind să se acumuleze în lichidele corpului şi formarea de uree încetează. Gluconeogeneza din proteine nu mai este posibilă, iar animalul moare curînd din cauză că rezervele sale extrahepatice de hidraţi de carbon sînt epuizate. Sinteza ureei este un proces endotermic, necesitînd adăugarea de energie dintr-o sursă exterioară reacţiei. Această energie provine în ultimă instanţă din reacţiile oxidative, iar cheltuiala suplimentară de energie asociată cu catabolismul proteic, adică „acţiunea dinamică specifică" (capitolul al 48-lea) este cel puţin parţial explicabilă pe această bază. Dezaminarea pare să fie mai ales un proces oxidativ în care se formează amoniac şi un cetoacid, după cum am arătat mai sus. Din amoniac este apoi sintetizată ureea. Krebs şi Henseleit [17] au arătat că această sinteză poate avea loc pe calea unei reacţii ciclice, în care aminoacidul, arginina, este descompus enzimatic în uree şi ornitină, astfel :



Ornitina, la rîndul ei, se combină cu bioxidul de carbon şi cu 2 molecule de amoniac eliberate prin dezaminarea moleculelor suplimentare de aminoacizi ; produsul combinaţiei este arginina, iar ciclul este în acest fel completat :



În cercetările lui cu azot marcat, Schoenheimer [28] a constatat că grupările amino sînt actualmente rapid schimbate între diferiţii aminoacizi, gruparea amidinică a argininei şi uree. Aceasta sugerează că probabil mare parte din ureea formată de ficat la un animal intact este produsă prin „ciclul ornitinei". Este de presupus că proteina tisulară poate fi descompusă sau hidrolizată în aminoacizi sau peptide simple în orice organ al corpului. Aceşti aminoacizi şi aceste peptide difuzează apoi în lichidul interstiţial al organului respectiv şi ajung în sînge, care le transportă la ficat. Aici are loc dezaminarea, se formează amoniacul, arginina este sintetizată din bioxid de carbon, amoniac şi ornitină şi apoi, într-o reacţie catalizată de arginază, se produce uree şi ornitină. Ureea difuzează înapoi în sîngele din sinusoidele hepatice şi, după ce trece prin inimă şi plămîni, ea

* Dezaminarea are loc şi în rinichi, unde grupele aminice astfel desprinse sînt ulterior excretate ca ioni de amoniu. Această reacţie reprezintă un mecanism important al reglării acidobazice, dar nu s-a stabilit că reprezintă un proces important în eliminarea produşilor finali ai catabolismului proteic în general.

ajunge la rinichi unde o cantitate oarecare este excretată prin urină (fig. 583).

Echilibrul azotat. Această uree conţine cea mai mare parte din azotul care este luat ca o unitate de măsurare a metabolismului proteic atunci cînd este cercetat schimbul energetic prin metoda calorimetriei indirecte (capitolul al 48-lea). Circa 16% din molecula proteică se compune din azot, care este excretat ca uree cînd proteina este oxidată sau transformată în grăsime sau hidraţi de carbon, astfel încît înmulţirea greutăţii

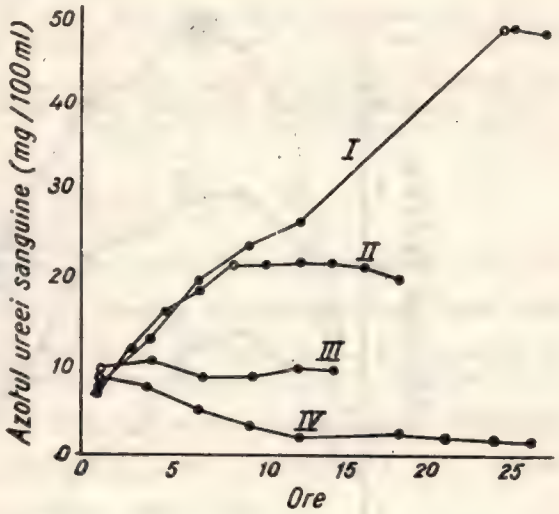


Fig. 583. — Efectele ablaţiei ficatului asupra azotului ureic din sînge la diferite nivele. Curba I — efectul ablaţiei ficatului la 24 de ore după ablaţia ambilor rinichi; *curba II* — efectul ablaţiei ficatului la 8 ore după ablaţia ambilor rinichi; *curba III* — efectul ablaţiei simultane a ficatului şi ambilor rinichi; *curba IV* — efectul ablaţiei ficatului, secreţia urinară fiind menţinută. (După Bollman şi colab., *Amer. J. Physiol.*, 1924, *69*: 382).

azotului cu 6,25 ne dă greutatea proteinei din care provine. Dacă determinăm conţinutul în azot al alimentelor ingerate în timpul perioadei de colectare a urinii, se poate stabili o balanţă care va determina dacă corpul pierde sau cîştigă azot. Dacă balanţa este echilibrată, corpul este în echilibru azotat — adică el primeşte prin hrană tot atît azot proteic cît metabolizează şi elimină prin excreţie. Dacă există o balanţă pozitivă în favoarea alimentelor ingerate, corpul trebuie să depoziteze proteine; dacă balanţa este negativă, corpul trebuie să piardă proteine. În timpul perioadei de creştere, în convalescenţă etc., corpul depozitează proteine şi în aceste condiţii balanţa este în favoarea azotului ingerat. Dar în tot timpul vieţii de adult, în condiţii normale, excreţia de azot este astfel reglată încît se menţine un echilibru în decursul unor lungi perioade de timp. De asemenea este important să reţinem că echilibrul azotat sau proteic poate fi stabilit la diferite niveluri (fig. 584). Dacă, de exemplu, unui individ în echilibru azotat cu un regim alimentar conţinînd 10 g azot pe zi, i se dă 20 g, surplusul de proteine este metabolizat, iar echilibrul azotat se stabileşte la un nivel mai ridicat. În timp ce în prima condiţie 10 g de azot intrau în corp sub formă de proteine şi 10 g erau eliminate prin substanţele azotoase excretate, în a doua condiţie 20 g sînt furnizate zilnic şi 20 g sînt pierdute prin excreţie. S-a constatat experimental că există o limită inferioară anumită de proteine care este exact suficientă pentru a menţine echilibrul azotat şi, între acest nivel şi capacitatea corpului de a digera şi de a

absorbi alimentele proteice, echilibrul azotat poate fi menținut pentru orice cantitate dată de proteine.

Un animal poate fi adus în echilibru azotat cu o alimentație exclusiv proteică, cantitatea de proteine necesară fiind relativ mare. Dacă la hrană se adaugă substanțe alimentare neproteice, cantitatea de proteine necesară pentru menținerea echilibrului azotat poate fi redusă în mod corespunzător. În legătură cu consumul de proteine din corp, toate alimentele neproteice „economisesc proteinele"; adică, atunci cînd primim numai alimente

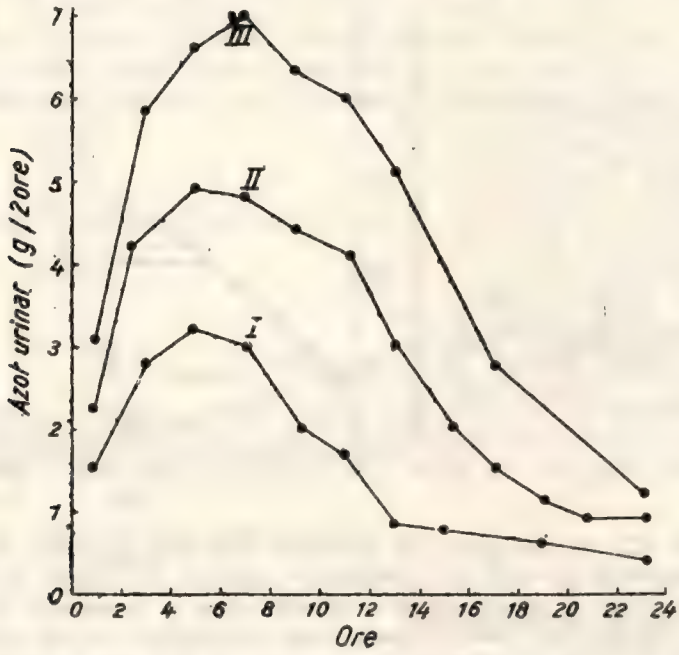


Fig. 584. — Excreția azotului urinar la cîine. I — după 500 g carne + 50 g grăsime + 350 ml apă; *II* — după 1 000 g carne + 200 ml apă; III — după 1 500 g carne + 500 ml apă. În fiecare din aceste zile animalul a fost în echilibru azotat. (După Lusk, *The elements of the science of nutrition*, ed. a 4-a, 1928).

proteice, corpul utilizează aceste proteine pentru procese care pot fi efectuate cu hidrați de carbon sau grăsimi cînd aceste alimente sînt disponibile. După cum s-a arătat mai sus, reacțiile în care cele 3 grupe de substanțe alimentare pot fi utilizate prin schimburi reciproce, sînt acelea care produc energie și căldură.

Alți derivați proteici. În timpul ultimilor 50 de ani s-au aflat multe amănunte despre metabolismul aminoacizilor, în special în ce privește modul în care corpul manevrează grupările chimice caracteristice ale diferiților acizi și în ce privește reacțiile specifice la care ei participă. De asemenea s-au pus bazele unui important complex de cunoștințe referitoare la metabolismul unor anumiți derivați proteici, cum sînt: colina, creatina și creatinina, glutationul și taurina, ca și așa-numitele proteine „substituite", adică

nucleoproteinele, glicoproteinele, lipoproteinele şi fosfoproteinele. Studiul metabolismului acestor compuşi promite să ne dea date de o valoare nepreţuită cu privire la metabolismul proteic în special şi cu privire la mecanismele schimbului energetic fiziologic în general. Totuşi, în prezent aceste subiecte rămîn mai mult o preocupare a biochimiştilor decît a fiziologilor.

BIBLIOGRAFIE

1. BARCROFT J. — *J. Physiol.*, 1908, *37* : 12.
2. BERGMANN M. şi FRUTON J. S. — *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1944, *45* : 409.
3. BEST C. H., LUCAS C. C. şi RIDOUT J. H. — *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1954, *57* : 646.
4. BLOOR W. R. — *Biochemistry of the fatty acids* (American Chemical Society Monograph Series), New York, Reinhold Publishing Corp., 1943.
5. BOLLMAN J. L., MANN F. C. şi MAGATH T. B. — *Amer. J. Physiol.*, 1924, *69* : 371.
6. CORI C. F. — *Biol. Symp.*, 1941, *5* : 131.
7. CORNATZER W. E. — *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1954, *57* : 919.
8. DRURY D. R. — *J. clin. Invest.*, 1942, *21* : 153.
9. ELMAN R. — *Physiol. Rev.*, 1944, *24* : 372.
10. FISCHER E. — *Untersuchungen über Aminosäuren, Polypeptide und Proteine*, Berlin, J. Springer, 1906.
11. FRUTON J. S. şi SIMMONDS S. — *General biochemistry*, New York, John Wiley & Sons, Inc., 1953.
12. GLASS B. — p. 740 în : MCELROY W. D. şi GLASS B. — *A symposium on the mechanism of the enzyme action*, Baltimore, Johns Hopkins Press, 1954.
13. GREEN D. E. — *Mechanism of biological oxidations*, Cambridge, University Press, 1940.
14. KARTIN B. L., MAN E. B., WINKLER A. W. şi PETERS J. P. — *J. clin. Invest.*, 1944, *23* : 824.
15. KNOOP F. — *Beitr. chem. Physiol. Path.*, 1905, *6* : 150.
16. KREBS H. A. — *Harvey Lect.*, 1950, *44* : 165.
17. KREBS H. A. şi HENSELEIT K. — *Hoppe-Seyl. Z.*, 1932, *210* : 33.
18. VON LIEBIG J. — *Die organische Chemie in ihrer Anwendung auf Physiologie und Pathologie*, Braunschweig, F. Vieweg und Sohn, 1842.
19. LIPMANN F. — *Harvey Lect.*, 1948, *44* : 99.
20. LUSK G. — *The elements of the science of nutrition*, a 4-a ed., Philadelphia, W. B. Saunders Co., 1928.
21. LYNEN F. — *Harvey Lect.*, 1954, *48* : 210.
22. MACKAY E. M. — *J. clin. Endocrinol.*, 1943, *3* : 101.
23. MADDEN S. C. şi WHIPPLE G. H. — *Physiol. Rev.*, 1940, *20* : 194.
24. MANN F. C. — *Medicine* (Baltimore), 1927, *6* : 419.
25. MEISTER A. — *Science*, 1954, *120* : 43.
26. OLMSTED J. M. D. — *Claude Bernard, physiologist*, New York, Harper & Bros, 1938.
27. PETERS J. P. şi MAN E. B. — *J. clin. Invest.*, 1943, *22* : 707.
28. SCHOENHEIMER R. — *The dynamic state of body constituents*, Cambridge, Harvard University Press, 1942.
29. STADIE W. C. — *J. clin. Invest.*, 1940, *19* : 843.
30. TEPPERMAN J. şi TEPPERMAN H. M. — *J. clin. Invest.*, 1948, *27* : 176.
31. VAN SLYKE D. D. — *Arch. Intern. Med.*, 1917, *19* : 56.
32. VAN SLYKE D. D. — *Science*, 1942, *95* : 259.
33. WARBURG O. — *The metabolism of the tumors*, Dickens F., transl. London, Constable & Co. Ltd., 1930.
34. WEINHOUSE S., MEDES G. şi FLOYD N. F. — *J. biol. Chem.*, 1944, *155* : 143.
35. WEST E. S. şi TODD W. R. — *Textbook of biochemistry*, New York, MacMillan Company, 1952.

Partea a XII-a

Sistemul endocrin

Capitolul al 51-lea

Hormonii

Jane A. Russell

Privire istorică
Funcţiile hormonilor
Metodele de studiu
Metodele de control biologic

Diferitele glande endocrine şi secreţiile lor, hormonii, constituie un sistem pentru reglarea creşterii, dezvoltării şi funcţionării anumitor ţesuturi şi a vitezei multor procese metabolice din interiorul corpului [1, 3, 4, 5]. Glandele endocrine sînt considerate ca un sistem, nu numai ca organe separate, deoarece hormonii acţionează rareori independent unul de altul sau faţă de fenomenele metabolice din interiorul corpului. Mai mult încă, sistemul endocrin este strîns legat de sistemul nervos, atît din punct de vedere al dezvoltării, cît şi din punct de vedere funcţional. Într-un sens general, hormonii au fost consideraţi de către unii ca fiind un tip primitiv de dispozitiv integrativ, care la speciile superioare a fost parţial înlocuit de către sistemul nervos. Lucrînd în anumite privinţe mai mult sau mai puţin independent de reglarea nervoasă, din alte puncte de vedere sistemul endocrin este atît de strîns legat de sistemul nervos, încît din punct de vedere funcţional el serveşte în realitate ca o prelungire a acestuia. Această conexiune intimă între sistemul nervos şi sistemul endocrin permite influenţelor psihice să modifice activităţile hormonale. Numeroase observaţii clinice şi experimentale confirmă această corelaţie.

Hormonii pot fi definiţi ca substanţe specifice, secretate de organe speciale în circulaţia generală, care transportă aceste substanţe la sediile lor de acţiune în orice parte a corpului. Aici ei *reglează vitezele* proceselor specifice, fără a aduce ţesuturilor cantităţi importante de energie sau de

materiale *. Din pricina caracterului reglator al rolului lor, deficiența sau excesul în ce privește nivelul hormonilor din circulație poate duce la tulburări ale dezvoltării normale și ale funcției normale a corpului.

În regnul animal se produc hormoni de diferite feluri. Acei care sînt cel mai bine cunoscuți și care vor fi menționați aci sînt cei specifici vertebratelor. În ce privește cele mai multe părți ale sistemului endocrin, la toate clasele de vertebrate se constată structuri glandulare asemănătoare și adesea secreții identice. Hormonii relativ puțin cunoscuți ai nevertebratelor par să fie substanțe diferite, prea puțin corespunzătoare prin acțiunea lor cu cele ale animalelor superioare.

Privire istorică. În ciuda observațiilor făcute timp de secole asupra efectelor castrării la om și la animale și asupra tulburărilor clinice cunoscute astăzi ca fiind în legătură cu sistemul endocrin, pînă acum aproape 60 de ani nu s-a dezvoltat o concepție clară despre caracterul general al rolului fiziologic al glandelor endocrine. Cunoștințele despre funcțiile specifice ale acestor organe s-au acumulat abia de curînd și sînt, am putea afirma, încă destul de precare.

Ideea funcției endocrine este adesea atribuită lui Claude Bernard, care a descris primul, în 1855, „secreția internă" a unui organ al corpului ; dar, folosind acest termen, el s-a referit la eliberarea metaboliților din ficat (ceea ce în sine însăși era o concepție revoluționară în acel timp) și nu a inclus concepția de hormon în forma în care este cunoscută astăzi. Cu puțin înainte, în 1849, Berthold arătase că atrofia crestei de clapon poate fi prevenită prin grefare de țesut testicular în orice regiune din corpul pasării, însă această observație a rămas neluată în seamă pînă mult mai tîrziu. Aparent fără a cunoaște lucrarea lui Berthold, cu 25 de ani mai tîrziu Brown-Séquard și alții au încercat experiențe similare cu extracte testiculare și grefe la alte specii, cu rezultate care au fost mai degrabă contradictorii decît lămuritoare.

Imboldul definitiv pentru cercetarea experimentală a glandelor acanaliculare a venit de la observația clinică. Asocierea stărilor morbide ale tiroidei și ale suprarenalei cu anumite sindroame clinice se făcuse mai demult — gușa toxică sau exoftalmică a fost descrisă de Graves în 1835 și de Basedow în 1840, iar în anul 1855 Addison a descris un sindrom particular însoțit de distrugerea glandelor suprarenale. La această listă s-a adăugat mai tîrziu mixedemul, descris întîi de Gull în 1873 și observat după tiroidectomie în 1883 de către Reverdine și Kocher. Aceste constatări clinice au făcut pe Semon să presupună că cretinismul, mixedemul adultului și sindromul consecutiv tiroidectomiei trebuie toate să fie determinate de deficiența funcției tiroide, fapt care a fost confirmat experimental de Horsley în 1888. Curînd după aceea s-au tratat cu succes animalele tiroidectomizate și bolnavii mixedematoși prin tratament de substituție cu țesut tiroid proaspăt sau uscat, administrat pe cale bucală.

Pînă la acea dată nu se cunoștea natura funcției endocrine. Din timpul lui Addison s-a considerat probabil că funcția normală a suprarenalei și a

* Substanțele care au multe din proprietățile hormonilor în acord cu această definiție, dar care se deosebesc prin aceea că sînt produse de toate țesuturile sau de multe țesuturi, mai degrabă decît de către un organ specific, au fost numite *parahormoni*. Un exemplu din această categorie este bioxidul de carbon, care acționează prin mecanisme nervoase pentru a regla viteza respiratorie.

altor glande lipsite de canale trebuie să fie îndepărtarea substanţelor ipotetic nocive din sînge. Teoria „dezintoxicării" a fost aplicată şi glandei tiroide, şi apoi pancreasului, după ce Minkowski a provocat pentru prima oară, în 1890, diabetul zaharat experimental, şi cîţiva ani mai tîrziu şi glandelor paratiroide. Numai după ce s-a demonstrat efectul terapiei substitutive în stările de hipotiroidie menţionate mai sus, concepţia modernă despre funcţia endocrină a început să fie evidentă. Această concepţie — că unele organe pot elibera în sînge, în mod regulat, substanţe necesare pentru dezvoltarea normală şi pentru funcţia altor părţi ale corpului — pare să fi fost stabilită în mod clar, pentru prima oară, de către Brown-Séquard şi D'Arsonval în 1891. Totuşi, abia mai tîrziu s-a renunţat la ideea mai veche a dezintoxicării, care mai apare încă din timp în timp.

Concepţia că excesul unei secreţii endocrine poate produce de asemenea boli, deşi astăzi ni se pare a fi un corolar natural al observaţiilor anterioare despre deficienţa hormonală, nu s-a dezvoltat decît treptat. Diverse observaţii asupra hipertiroidismului provocat prin administrarea unor cantităţi excesive de substanţă tiroidă, demonstrarea hiperplaziei tiroide în boala Graves şi modificările adenomatoase din glanda hipofiză observate în acromegalie şi gigantism au dus în cele din urmă la admiterea generală a acestei concepţii în primii ani ai acestui secol.

Faza finală în dezvoltarea concepţiei moderne despre funcţia endocrină a fost legătura ei cu concepţia lui Claude Bernard, discutată în capitolele precedente, că mediul intern se menţine relativ constant. Acest principiu a fost apreciat complet doar tîrziu după Claude Bernard. Secreţia unui hormon ca răspuns la un stimul specific, şi deci intervenţia hormonului în răspunsul fiziologic, au fost observate prima dată de către Bayliss şi Starling în 1902, în cercetările lor asupra hormonului intestinal, secretina. Faptul că mecanismele hormonale ar putea să participe regulat la sistemele reactive care contribuie să menţină constanţa mediului intern a fost sugerat prima dată de Starling în 1923, cînd el le-a numit exemple ale „înţelepciunii corpului". Cannon [1] dezvoltînd această concepţie, a inclus secreţiile unor organe endocrine ca părţi integrale ale reglării homeostatice de către sistemul nervos autonom. De atunci, majoritatea hormonilor au ajuns să fie socotiţi ca părţi dintr-un sistem mai mare şi mai general, care — ca şi sistemul nervos — are drept funcţie integrarea activităţilor diferitelor regiuni ale corpului în cele ale unei unităţi coordonate.

Denumirea de „hormon", de la cuvîntul grecesc care înseamnă stimulare sau punere în mişcare, a fost propus de Starling în 1905 şi, deşi în sens strict nu prea este aplicabilă tuturor secreţiilor endocrine cunoscute astăzi, a fost universal adoptată ca termenul general pentru asemenea secreţii.

Funcţiile hormonilor. Acţiunile hormonilor pot fi în general incluse într-una din următoarele categorii: 1) morfogeneza, adică controlul dezvoltării şi maturaţiei gonadelor şi organelor sexuale secundare, al metamorfozei la speciile inferioare şi al creşterii oaselor; 2) integrarea funcţiei autonome şi a tipurilor de comportare „instinctivă", cum ar fi extinderea răspunsurilor sistemului simpatic şi controlul comportării sexuale şi materne; 3) menţinerea mediului intern: reglarea repartiţiei substanţelor alimentare, a electroliţilor şi apei în corp.

Modul de acțiune al hormonilor este totdeauna în sens de reglare. Adică hormonii nu declanșează procese în întregime noi, ci trebuie să aibă disponibile totdeauna țesuturile normale și sisteme enzimatice asupra cărora să acționeze. Desigur, un hormon trofic nu poate să provoace creșterea organului corespunzător dacă glanda nu se găsește virtual capabilă de funcționare. Dimpotrivă, multe procese care sînt influențate de hormoni pot să manifeste un grad intens de autonomie. De exemplu, reacțiile metabolice care sînt mult accelerate *in vivo* de anumiți hormoni, au loc cu viteze măsurabile chiar în lipsa completă a hormonilor, fie *in vivo* fie *in vitro*. Nu se cunosc mecanismele prin care hormonii își produc efectele. Deși mulți din acești agenți hormonali produc efecte caracteristice în feliile de țesuturi sau triturate de țesuturi care își păstrează vitalitatea, nu s-au putut obține dovezi convingătoare că aceste efecte se pot produce în lipsa celulelor intacte, decît în unul sau două cazuri, și nu a fost niciodată posibil pînă acum de a explica activitatea fiziologică a hormonului în întregime pe baza acțiunilor lui într-un sistem lipsit de celule. Este foarte probabil că hormonii acționează prin influențarea eficacității unor sisteme enzimatice specifice, dar acest lucru nu poate avea loc în sensul catalitic obișnuit, ci mai degrabă prin modificarea organizării fizice sau chimice a sistemelor enzimatice din interiorul celulelor sau prin modificarea transportului substraturilor necesare pentru acțiunea enzimei prin membranele celulare sau înăuntrul anumitor părți ale celulelor.

Glandele endocrine pot fi influențate în mod evident de către mecanismele fiziologice comune restului organismului. Starea metabolică sau de alimentare a corpului poate influența nu numai funcția glandulară, ci și reactivitatea organelor sau țesuturilor influențate de hormoni. Mai mult încă, secreția organelor endocrine poate fi de asemenea influențată de prezența altor hormoni, în multe cazuri de către stimulii nervoși, precum și de alți factori specifici ai mediului, ca de exemplu nivelul zahărului din sînge. Fiecare hormon, deci, nu este numai un factor reglator prin el însuși; randamentul și funcția lui efectivă pot fi, la rîndul lor, modificate de alți factori. Probabil că nu se petrec sau nu sînt impuse modificări într-o parte a sistemului endocrin, fără ca să se producă un oarecare grad de modificare a funcției din alte părți. În consecință, interpretarea observațiilor experimentale și clinice asupra efectelor lipsei sau excesului unui anumit hormon a fost adesea dificilă. Numai printr-o cunoaștere mai profundă privind integrarea sistemului endocrin au putut fi elucidate unele principii generale asupra modului său de acțiune.

Din dovezile actuale, pare probabil că fiecare organ endocrin are, în mod normal, cînd organul se găsește în stare de repaus, o viteză caracteristică absolut constantă de secreție a hormonului sau hormonilor, și că această viteză este apoi influențată prin modificarea concentrației factorilor umorali sau prin mecanisme nervoase care acționează drept stimuli particulari speciali pentru acel organ. În general, răspunsul organului endocrin față de stimul tinde — prin dispozitive diferite — să readucă organismul la starea lui inițială, așa cum era înainte de apariția modificării produse de stimul. Exemple ale acestui rol de reglare sînt numeroase. Creșterea nivelului glicemiei este un stimul al secretării insulinei, care accelerează îndepărtarea zahărului din sînge; hipoglicemia este un stimul specific pentru secretarea adrenalinei care, la rîndul ei, intensifică eliberarea za-

hărului din ficat. Reglarea vitezei de secreţie a hormonilor trofici din hipofiză prin nivelul din circulaţie al secreţiilor organelor corespunzătoare constituie de asemenea un exemplu de homeostazie.

Deficienţa hormonilor gonadici, tiroidieni sau corticosuprarenali provoacă o creştere a vitezei de secreţie a hormonilor hipofizari care controlează aceste organe, tinzînd prin aceasta să mărească viteza de eliberare a hormonilor gonadici etc. şi să refacă echilibrul hormonal normal. În mod similar, administrarea unui exces de hormoni gonadici, tiroidieni sau corticosuprarenali diminuează secreţia hormonilor trofici respectivi. Acest principiu — că sistemul endocrin acţionează în general în mod homeostatic — a devenit un fundament pentru o serie de observaţii nelegate între ele din alte puncte de vedere şi, deşi el nu poate fi valabil pentru fiecare aspect al activităţii hormonale, acest principiu a devenit concepţia cea mai utilizată.

Metodele de studiu. Existenţa unui foarte mare număr de factori hormonali diferiţi a fost afirmată din timp în timp, dar în multe cazuri observaţiile pe care se bazau aceste teorii nu au avut un caracter hotărîtor. Pentru a dovedi în mod convingător prezenţa unui hormon nou, sau a unor funcţii noi ale hormonilor cunoscuţi, sînt necesare cel puţin două tipuri de observaţii: producerea unui sindrom specific în absenţa hormonului respectiv şi a unor răspunsuri fiziologice la administrarea exogenă a hormonului prin grefare sau implantare de ţesut glandular sau prin administrarea extractului de ţesut. Ultimul mod de demonstrare trebuie să cuprindă atît terapia de substituţie eficace la subiecţii cărora le lipseşte hormonul, precum şi exagerarea efectelor caracteristice ale hormonului la indivizii intacţi. Uneori s-au putut obţine dovezi care să confirme funcţia hormonală din demonstrarea modificărilor histologice sau chimice ale organului secretor în diferite stări fiziologice şi patologice în care activitatea glandei este modificată.

Cercetările ulterioare se referă la caracterizarea chimică a hormonului, la modul său de acţiune şi la factorii care-i reglează secreţia. Izolarea şi identificarea principiului activ sînt de asemenea extrem de dificile, necesitînd străduinţele combinate ale fiziologilor, biochimiştilor şi farmacologilor. Natura chimică a hormonilor cunoscuţi este variată; majoritatea lor sînt instabili, iar mulţi dintre ei reprezintă proteine sau peptide greu de separat din alte substanţe celulare. Hormonii se găsesc în organele secretorii numai în cantităţi infime. În majoritatea cazurilor, singurul indiciu al prezenţei lor este activitatea fiziologică. Prin urmare, în fiecare caz trebuie elaborate metode de control biologic adecvate, care să fie folosite atît pentru prepararea hormonului, cît şi în studiile fiziologice şi clinice pentru determinarea concentraţiilor hormonilor în ţesuturile şi lichidele corpului.

Metodele de control biologic. Aceste metode au devenit instrumente esenţiale de cercetare modernă în fiziologia endocrină, dar principiile folosite nu au fost apreciate în măsura necesară. În astfel de procedee, un efect fiziologic caracteristic al hormonului devine baza unei evaluări cantitative a principiului activ prezent într-un preparat dat. Efectele unui hormon sînt adesea de natură mai degrabă calitativă decît cantitativă, sau atunci cînd ele pot fi măsurate, sînt în legătură cu cantitatea de substanţă activă utilizată în experienţă numai pentru o serie restrînsă de răspunsuri. Gradul răspunsului — sau dacă observaţiile sînt calitative, proporţia reacţiilor pozitive — este

foarte rar direct proporţional cu cantitatea principiului activ dat. În schimb, răspunsul depinde de dozaj în funcţie de una din variatele modalităţi complexe, ca — de exemplu — în funcţie de logaritmul dozei. În sfîrşit, atît variaţia biologică a răspunsului (care poate fi mare), cît şi erorile inerente metodei de observaţie pot fi incluse în măsurări. Astfel, este evident că, în cel mai bun caz, metodele de control biologic nu pot fi niciodată atît de precise ca determinările chimice. Pentru a face ca experienţele să poată oarecum deveni cantitative, trebuie să se respecte cu stricteţe anumite principii [2].

Primul principiu al metodelor moderne de control biologic este că efectele unui preparat necunoscut trebuie să fie comparate cu acelea ale unui preparat standard, care conţine acelaşi principiu activ şi nu alte principii care pot interfera cu proba. Acest procedeu permite exprimarea activităţii elementului necunoscut în raport cu un preparat fix standard mai degrabă decît cu un preparat variabil. S-au dezvoltat o serie de proiecte de experienţă menite să facă această comparaţie cît mai precisă posibil. Dacă efectele preparatului standard pot fi considerate ca suficient de reproductibile, comparaţia răspunsului elementului necunoscut cu o curbă a răspunsului la doza standard este posibilă; dar, de obicei, este mai bine să se analizeze concomitent două sau mai multe doze, atît din elementul necunoscut, cît şi din elementul standard. În orice caz, o trăsătură esenţială a tuturor comparaţiilor este dispunerea dozelor în aşa fel încît răspunsurile la elementul standard şi la cel necunoscut să fie aproximativ de aceeaşi intensitate. În consecinţă, erorile provenind din relaţia complexă dintre doză şi răspuns se reduc la minimum, iar factorul principal care face legătura între eficienţa elementului necunoscut şi eficienţa elementului standard este raportul dintre cantităţile utilizate în experienţă, raport care poate fi măsurat cu preciziune.

Pentru a permite variaţia biologică a răspunsului faţă de hormoni, trebuie să se efectueze o serie de observaţii la fiecare nivel al dozei. Evident, dacă se întrebuinţează mai mult decît un singur animal de experienţă, subiecţii trebuie să fie cît mai uniformi posibil în ce priveşte antecedentele şi starea prezentă. Numărul de observaţii necesare pentru fiecare grad de precizie în parte variază, desigur, în funcţie de ţesutul special şi de condiţiile în care acesta este utilizat, determinîndu-se numai pe cale experimentală. Dacă controlul a fost adecvat proiectat, gradul de certitudine al cifrelor obţinute poate fi apreciat prin metode statistice. S-a constatat că chiar în cazul metodelor celor mai bune de control biologic, cînd se iau toate precauţiile posibile, eroarea este încă destul de mare, limitele de certitudine de 95% (adică limitele de valori înăuntrul cărora este de aşteptat să se situeze 95% din observaţii) fiind în aceste cazuri de ordinul a $\pm$ 15—20% din valorile reale. Pentru majoritatea metodelor utilizate astăzi, eroarea posibilă este mult mai mare încă. În consecinţă, este de aşteptat că numai modificările relativ mari ale conţinutului în hormoni din ţesuturile şi lichidele corpului în condiţii experimentale sau patologice, pot fi decelate prin metode biologice.

În lucrările experimentale asupra hormonilor s-a utilizat o mare varietate de specii animale. Deşi există o asemănare generală a fiziologiei endocrine a speciilor chiar foarte diferite, s-au observat variaţii cantitative apreciabile, şi uneori — în ce priveşte detaliile mai fine ale activităţii hormonale — există şi diferenţe calitative. Multe contradicţii între rezultate şi uneori între concepţiile diferiţilor cercetători s-au datorit diferenţelor între speciile şi rasele de animale de experienţă întrebuinţate. Aceste diferenţe nu sînt în totul lipsite de avantaje, deoarece varietatea metodelor experimentale poate fi înlesnită de diferenţele speciilor şi adesea şi fiziologia comparativă poate fi un izvor de informaţii. Totuşi, generalizările pe baza observaţiilor exclusive făcute la o singură specie pot uneori să inducă în eroare, iar pentru înţelegerea completă a fiziologiei şi patologiei glandelor endocrine la om, observaţia clinică minuţioasă şi experimentul rămîn elementele esenţiale.

BIBLIOGRAFIE

1. CANNON W. B. — *The wisdom of the body,* a 2-a ed., New York, W. W. Norton & Co., Inc., 1939.
2. EMMENS C. W. ed. — *Hormone assay,* New York, Academic Press Inc., 1950.
3. PASCHKIS K. E., RAKOFF E. şi CANTAROW A. — *Clinical Endocrinology,* a 2-a ed., New York, Hoeber-Harper, 1958.
4. PINCUS G. şi THIMANN K. V. — *The hormones ; physiology, chemistry and applications,* New York, Academic Press, Inc., vol. I, 1948 ; Vol. 2, 1950 ; Vol. 3, 1955.
5. TURNER C. D. — *General Endocrinology,* Philadelphia, W. B. Saunders Co., 1960.

Capitolul al 52-lea

Hipofiza

Jane A. Russell

Adenohipofiza

Efectele hipofizectomiei
Hormonii adenohipofizei
Hormonii trofici
Gonadotrofinele
Hormonul lactogen (prolactina, luteotrofina)
Tireotrofina
Adrenocorticotrofina
Hormonul stimulator al melanocitului
Hormonul de creştere
Reglarea hormonală a creşterii
Efectele asupra creşterii oaselor
Efectele asupra ţesuturilor moi
Compoziţia corpului şi metabolismul azotului
Corelaţia dintre hormonul de creştere şi alţi hormoni
Funcţiunile metabolice ale hipofizei anterioare
1) Glucoza sanguină şi depozitele de glicogen tisular
2) Utilizarea hidraţilor de carbon
3) Metabolismul grăsimilor
4) Sensibilitatea la insulină
5) Pancreatectomia
6) Diabetul hipofizar
7) Diabetul hipofizar permanent (diabetul metahipofizar)
Recapitularea efectelor metabolice ale hipofizei anterioare

Neurohipofiza

Activităţile hormonale
Controlul secreţiei efectuat de neurohipofiză

Hipofiza este probabil cel mai important organ endocrin nepereche, deoarece diferiţii ei hormoni domină activităţile gonadelor, cortexului suprarenal şi glandei tiroide şi, în plus, exercită efecte independente importante. Această glandă, numită în trecut glanda pituitară, în raport cu o presupusă asociaţie cu secreţia de flegmă, este astăzi numită *hypophysis cerebri,* sau hipofiză, în raport cu localizarea ei imediat sub creier. În formarea hipofizei la embrion contribuie două tipuri de ţesuturi. Porţiunea anterioară sau glandulară provine din punga Rathke, o evaginare a ţesutului epitelial din care provine bolta palatină, iar porţiunea posterioară sau nervoasă ia naştere ca o prelungire a ectodermului neural din ţesutul care

va forma planşeul ventriculului al III-lea. Lobul glandular este izolat de epiteliul bucal şi, în cele din urmă, este separat complet de acesta prin osul sfenoid, dar lobul neural rămîne intim conectat cu zonele hipotalamice prin numeroasele fibre nervoase şi prin unele elemente glandulare care constituie pedicul hipofizar. La majoritatea speciilor, hipofiza este situată într-o depresiune a sfenoidului numită şaua turcească *(sella turcica)*.

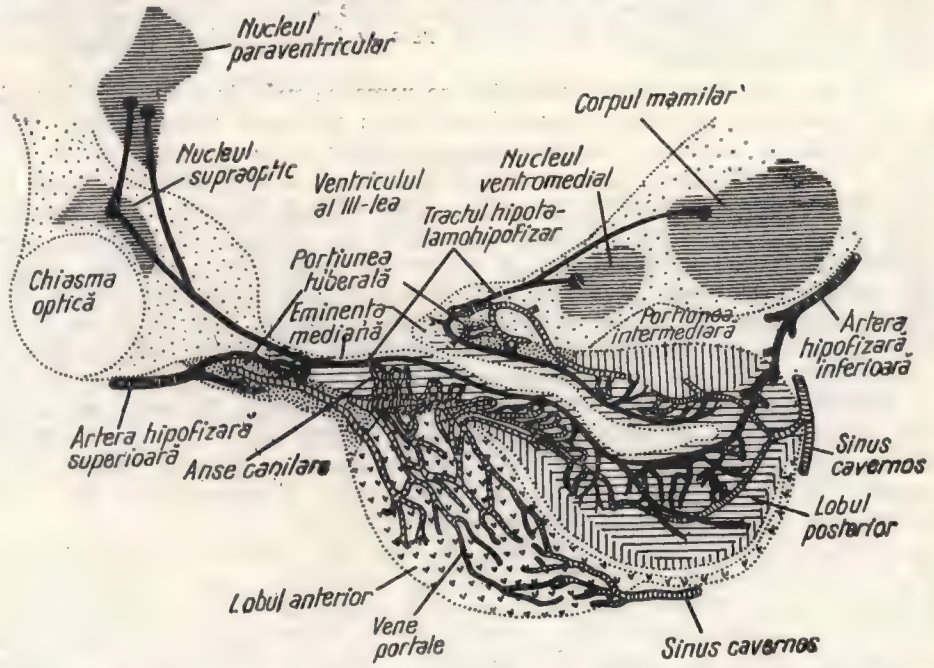


Fig. 585. — Conexiunile vasculare şi nervoase principale ale hipofizei de pisică (în secţiune schematică longitudinală). (Desenat de H. W. Ades).

Ea poate fi separată de creier prin diafragma şeii *(diaphragma sellae)*, o membrană de origine durală în care pătrunde pedicul.

Din punct de vedere anatomic, se pot distinge diferite subdiviziuni ale hipofizei. 1) *Adenohipofiza* include: a) un segment mare — *porţiunea distală sau lobul anterior propriu-zis;* b) *porţiunea tuberală*, un segment mult mai mic care se întinde în sus pe o oarecare distanţă de-a lungul pedicului; c) *porţiunea intermediară* o porţiune care variază mult ca dimensiuni la diferitele specii şi care adeseori, dar nu invariabil, este separată printr-o fisură de restul lobului glandular. 2) *Neurohipofiza* constă din: a) lobul nervos propriu-zis sau procesul infundibular; b) *infundibulum*, care include pedicul şi eminenţa mediană din *tuber cinereum*. Porţiunea glandulară şi porţiunea neurală a hipofizei sînt în mod obişnuit, dar nu totdeauna, descrise ca lobul anterior şi, respectiv, lobul posterior. O secţiune diagramatică a hipofizei este prezentată în fig. 585.

Porţiunea glandulară (adenohipofiza) constă din celule poliedrice mari dispuse în cordoane sau cuiburi separate prin sinusoide. Pot fi identificate trei tipuri principale de celule: cromofobe (cu o citoplasmă slab colorabilă), eozinofile (acidofile) sau celule α, şi bazofile sau celule β. Ulti-

mele două tipuri de celule conţin numeroase granulaţii, care se colorează caracteristic. Numeroase forme de celule cromofile, atît de tipul α cît şi β, au fost remarcate în hipofiza şobolanului în diferite condiţii fiziologice. Celulele cromofobe sînt considerate ca reprezentînd forme inactive (nemature sau epuizate) ale celulelor secretoare α şi β. Vasele sanguine aferente acestor porţiuni ale hipofizei provin din ramurile arterei carotide interne, sîngele din ele golindu-se în sinusurile durale înconjurătoare. La majoritatea speciilor, pot fi puse în evidenţă relativ foarte puţine terminaţii nervoase în adenohipofiză.

Pe de altă parte, lobul posterior se remarcă prin inervaţia lui bogată, o mare parte a ţesutului constînd din fibre nervoase nemielinizate, care se ramifică. În trecut, se credea că aceste fibre inervează nişte celule speciale, numite pituicite, care ar secreta hormonii acestei glande. Totuşi pituicitele trebuie considerate ca celule gliale. După Bodian [11], terminaţiile nervoase se prezintă ca structuri fine filiforme, dispuse în palisade, care se sprijină pe capilarele situate în septurile dintre lobulii glandei. Corpurile celulelor nervoase şi fibrele care inervează lobul posterior conţin granulaţii care par să fie de natură secretoare; pe de altă parte, în lobul neural se constată un material care se colorează în acelaşi mod, variind în ce priveşte cantitatea cu nivelul secretor al glandei [66]. Deci s-a sugerat că celulele nervoase însele reprezintă sursa hormonului. În orice caz, deoarece toate fibrele nervoase îşi au originea în anumiţi nuclei hipotalamici, aceste zone împreună cu neurohipofiza constituie o singură unitate funcţională. Vasele sanguine ce vin la lobul neural propriu-zis au un acces posterior şi sînt distincte de cele ale lobului glandular.

Din punct de vedere fiziologic, de cele mai multe ori a fost posibil să se distingă doar cele două diviziuni principale ale hipofizei, lobul glandular şi cel neural, prezentînd în ce priveşte efectul un comportament asemănător comportamentului a două organe independente fără conexiuni sau control comun. Totuşi lobul glandular nu este în întregime autonom din punct de vedere funcţional, deoarece numeroase observaţii fiziologice şi clinice arată că mecanismele nervoase pot influenţa acţiunile acestei porţiuni a glandei ca şi cele ale neurohipofizei. De exemplu, producerea ovulaţiei după coit la anumite specii şi efectele luminii asupra funcţiunii gonadice la păsări pot fi explicate numai pe această cale. Pînă în anii trecuţi, nu se înţelegea clar modul în care sistemul nervos central poate exercita un astfel de control asupra lobului glandular, deoarece lipsesc dovezi convingătoare referitoare la conexiuni nervoase sau vasculare între centrii superiori şi hipofiza anterioară. Există, totuşi, un alt mod în care astfel de efecte pot fi produse. Acum cîţiva ani, Wislocki [79] şi mai tîrziu Green şi Harris [28] au descris la diferite specii ceea ce se numeşte în prezent sistemul portal hipofizar (fig. 585). Acesta este un plex capilar bogat, format din ramuri ale arterei carotide interne, situat între porţiunea tuberală şi eminenţa mediană. Din acest plex iau naştere ansele capilare sinusoidale care pătrund în infundibul, unde par a fi înfăşurate de fibrele nervoase ce provin din hipotalamus, şi care apoi se reîntorc la plex. Sîngele din aceste capilare este drenat apoi prin venulele portale în sinusurile lobului glandular, care asigură o mare parte din circulaţia aferentă acestei părţi a hipofizei. În lumina acestor raporturi anatomice s-a afirmat o joncţiune neuroumorală în acest punct între unii nuclei hipotalamici şi adenohipofiză [32]. Impulsurile nervoase care ajung la infundibul pot determina secre-

tarea unui mediator chimic sau nervii înşişi pot secreta o astfel de substanţă. Acest agent umoral este transportat apoi prin capilarele portale descrise pentru a servi ca un stimulator al activităţii adenohipofizare. Substanţa sau substanţele neurosecretoare postulate nu au putut fi izolate, sau identificate cu certitudine, şi nici nucleii hipotalamici responsabili cu controlul adenohipofizei nu au fost localizaţi în mod satisfăcător, însă numeroase cercetări recente par să sprijine această ipoteză generală [30, 33, 56, 80]. Unele aspecte ale acestei lucrări vor fi discutate în legătură cu controlul secreţiei anumitor hormoni trofici caracteristici.

Adenohipofiza

Efectele hipofizectomiei. Încercările mai vechi de a determina efectele hipofizectomiei au avut rezultate neconcludente, deoarece în mod obişnuit animalele au murit din cauza leziunilor cerebrale secundare sau din cauza infecţiilor, sau dacă au supravieţuit, unele din efectele observate au fost datorite leziunilor din zona hipotalamică. Ablaţia hipofizei pe cale transsfenoidală, care în parte elimină aceste dificultăţi, a fost prima oară efectuată la cîine de Aschner în 1910—1912 [4]. O operaţie similară a fost practicată de P. E. Smith pe şobolani în 1926, şi uşurinţa relativă cu care această metodă a putut fi aplicată la aceste specii a facilitat în mare măsură cercetările experimentale asupra fiziologiei hipofizei [70]. Animalele din numeroase alte specii au fost de atunci operate conform acestei metode.

Efectele cele mai izbitoare ale excizării întregii hipofize sau numai a adenohipofizei pot fi conturate pe scurt: 1) Atrofia gonadelor şi a organelor sexuale accesorii la adult, sau, la tînăr — incapacitatea de maturaţie a acestor organe, cu sterilitatea completă rezultantă. 2) Atrofia cortexului suprarenal cu dereglările metabolice consecutive (totuşi fără o absenţă completă a funcţiei corticale suprarenale). 3) Atrofia tiroidei, metabolism scăzut şi alte sechele de deficienţă tiroidiană. 4) Lactaţie insuficientă (hipofizectomie executată tîrziu în graviditate sau *post partum*). 5) Încetarea creşterii la tineri, oarecare pierderi tisulare corporale la adulţi, revenirea sistemului pilos etc., la forma juvenilă. 6) Alterări ale metabolismului glucidic, lipidic şi proteic, inclusiv o hipersensibilitate la insulină, o tendinţă spre hipoglicemie şi o pierdere rapidă a depozitelor de glicogen în inaniţie, catabolism scăzut al grăsimilor, ameliorarea diabetului zaharat sau florizinic, şi pierderea azotului din corp. 7) La amfibii şi peşti, se observă depigmentarea celulelor pigmentare (cromatofore) ale pielii şi o deficienţă în modificările obişnuite de adaptare a acestor celule.

Ablaţia completă a hipofizei pe cale operatorie nu este fatală prin ea însăşi în mod obişnuit, în ciuda numeroaselor dereglări pe care le produce. Totuşi animalele hipofizectomizate tind să aibă o scurtă perioadă de viaţă normală, deoarece ele sînt foarte sensibile la agenţi nocivi ca infecţii şi frig. De asemenea, se poate dezvolta hipoglicemia, dacă apetitul scade sau dacă, indiferent de cauză, animalul este lipsit de hrană pentru o perioadă oarecare de timp, la unele specii aceasta fiind o cauză obişnuită de moarte timpurie.

Corespondentul clinic al hipofizectomiei la adult — în mod obişnuit rezultatul infarctizării sau tumorilor hipofizare — este cunoscut sub denumirea de boala Simmonds. Simptomele cele mai proeminente ale aces-

tei dereglări sînt atrofia gonadelor şi organelor sexuale accesorii, un metabolism scăzut, piele foarte palidă — ceroasă, o tendinţă spre hipoglicemie, hipersensibilitate la insulină, pericol de şoc în intervenţiile chirurgicale sau în alte condiţii de *stress* şi, uneori, semne de insuficienţă suprarenală. Emacierea, caşexia şi senilitatea prematură au fost de asemenea considerate ca simptomatice; dar de fapt pierderea importantă de substanţă corporală nu este o consecinţă invariabilă a insuficienţei hipofizare, iar cînd aceasta se produce, ea poate fi în mare măsură rezultatul inaniţiei [14, 68]. Insuficienţa adenohipofizei la copii produce nanism; acesta poate fi însoţit de alte semne de disfuncţie hipofizară, depinzînd de gradul şi tipul anomaliei hipofizare.

Ablaţia numai a lobului neural al hipofizei are consecinţe mult mai puţin grave decît hipofizectomia completă sau ablaţia numai a lobului anterior. La unele specii, ca la cîine, este dificil să extirpăm tot ţesutul secretor al lobului posterior, deoarece s-a constatat că sînt unele porţiuni care se extind pînă în *tuber cinereum;* la aceste specii, o simplă lobectomie posterioară nu poate avea deci decît puţine sechele. Chiar prin completa ablaţie a neurohipofizei, unicul efect fiziologic observat la mamifere este dezvoltarea unei poliurii permanente sau unui diabet insipid. Pe de altă parte, după hipofizectomia completă, poliuria de orice grad se constată doar temporar. Dispariţia diabetului insipid observat şi în absenţa lobului posterior, poate fi parţial datorită atrofiei glandelor suprarenală şi tiroidă; pentru că suprarenalectomia şi în special tiroidectomia au un efect de ameliorare asupra diabetului insipid, posibil prin diminuarea încărcării cu solvate a tubilor renali. De asemenea, în cele din urmă se poate produce un oarecare grad de reorganizare în terminaţiile secţionate ale tractelor nervoase hipotalamohipofizare, cu reluarea parţială a funcţiei secretoare la acest nivel [39].

Hormonii adenohipofizei. Lobul anterior al hipofizei este sursa a cel puţin 6 hormoni distincţi: 4 hormoni trofici — cele două *gonadotrofine, adrenotrofina* şi *tireotrofina* — care au unica proprietate de a controla într-un grad mai mult sau mai puţin complet integritatea funcţională a altor glande endocrine principale; hormonul *lactogen* sau *luteotrofic,* care poate fi clasat în mod similar din anumite puncte de vedere; şi hormonul de *creştere* sau *somatotrop.* În plus de aceşti 6 hormoni s-a mai găsit o altă substanţă distinctă cu activitate endocrină în hipofizele animalelor din toate clasele de vertebrate. Acesta este hormonul *stimulator al melanocitului,* care la amfibii şi la cîteva alte ordine inferioare produce modificări de culoare a pielii, atunci cînd animalul este aşezat la întuneric. Din indiciile obţinute la amfibii, această substanţă pare a-şi avea originea în lobul intermediar al hipofizei; la mamifere, însă, el se găseşte în toate părţile glandei şi în practică se obţine din lobul posterior.

Unele însuşiri ale extractelor hipofizare brute, în special ale celor în legătură cu efectele metabolice, nu au fost pînă în prezent atribuite în ultimă instanţă nici unuia din aceşti hormoni cunoscuţi. Dovezile actuale arată că acestea pot fi probabil atribuite hormonului de creştere şi hormonului adrenocorticotrofic.

Cei 6 hormoni menţionaţi mai sus, plus hormonul de stimulare a melanocitului, au fost obţinuţi toţi în forme extrem de purificate sau concentrate din hipofizele a diferite specii, astfel încît nu există nici o îndoială asupra separabilităţii lor în entităţi distincte. Toţi aceşti hormoni sînt de

natură proteică sau polipeptidică. Deşi hormonii omologi obţinuţi de la diferitele specii sînt foarte similari în ce priveşte efectele biologice, s-a constatat că unii diferă oarecum în ce priveşte constituţia chimică şi proprietăţile, iar în anumite situaţii se observă şi un grad apreciabil de specificitate de specie.

Nu este absolut clar care dintre cele 3 tipuri de celule constatate în adenohipofiză secretă diferiţii hormoni. Din procesele patologice pare probabil că hormonul de creştere este secretat de celulele α. Dispariţia granulaţiei şi vacuolizarea celulelor β, care apar după gonadectomie sau tiroidectomie, par să indice că gonadotrofinele şi tireotrofina îşi au originea în aceste celule ; dovezi recente arată că diferitele tipuri de celule β, care se pot distinge morfologic, pot da naştere acestor doi hormoni. Indiciile referitoare la sursa hormonului lactogen sînt supuse controversei şi avem puţine cunoştinţe cu privire la formarea adrenocorticotrofinei.

Hormonii trofici. Rezultatele excesului sau deficienţei de hormoni trofici sînt desigur mediate prin efectele lor asupra glandelor vizate. În toate cazurile, hormonii trofici nu numai că sînt esenţiali pentru dezvoltarea morfologică completă şi funcţionarea normală a organelor interesate, dar şi promovează în mod activ formarea şi secreţia de hormoni de către aceste glande. Cînd sînt prezenţi în exces, ei produc întîi o hipertrofie funcţională şi mai tîrziu una morfologică. Hormonii hipofizari trofici nu par a fi secretaţi cu viteze constante, ci în cantităţi care variază cu starea fiziologică a animalului. Astfel, ei acţionează ca reglatori sensibili ai funcţiilor endocrine ale organelor vizate.

Factorii care la rîndul lor reglează producerea hormonilor trofici de către adenohipofiză nu sînt pe deplin clarificaţi. Se cunosc două dispozitive. Primul — nivelul circulant al hormonului organului vizat controlează în majoritatea cazurilor în sens invers secreţia hormonului trofic respectiv. Adică, dacă „hormonul final" este în concentraţie mare, secreţia de hormon hipofizar este mică ; sau, cînd „hormonul final" este scăzut sau absent, secreţia de hormon trofic este mult crescută. Cîteva exemple ale acestei corelaţii vor fi discutate mai tîrziu. Totuşi aceste răspunsuri sînt oarecum lente, aşa încît nu pare probabil că acest tip de control ar fi responsabil de reglarea de fiecare clipă a secreţiei de hormoni trofici.

Un al doilea dispozitiv, şi anume reglarea neurosecretoare prin căile hipotalamice şi prin sistemul portal hipofizar, pare extrem de probabil [30, 33, 56, 80]. Cînd apar diferite grade de atrofie gonadică, în hipotalamus se produc leziuni corespunzătoare, iar suprarenalele şi tiroida, deşi nu devin în mod necesar complet atrofice, pot prezenta deficienţe în răspunsurile la stimuli, care, în mod obişnuit, sînt eficienţi. În unele cazuri, în special în legătură cu adrenotrofina, s-a demonstrat o creştere foarte rapidă a secreţiei hormonului trofic după stimuli pur neurogeni, cînd hipotalamusul este intact, dar nu cînd hipotalamusul a fost lezat sau cînd activitatea anumitor centri a fost slăbită prin medicamente ca morfina. În afară de aceste două mecanisme generale, este posibil de asemenea ca anumiţi centri hipotalamici, sau hipofiza însăşi, să poată răspunde în mod specific la modificările altor agenţi umorali sau metabolici, cum ar fi nivelul glucozei sanguine, temperatura locală etc. ; dar dovezile pentru aceste tipuri de control sînt pînă în prezent doar în faza de sugestie.

Gonadotrofinele. În lucrările iniţiale ale lui Aschner [4] asupra efectelor hipofizectomiei la cîini, s-a constatat atrofia organelor genitale. Hiper-

trofia ovarelor şi formarea unui mare număr de corpi galbeni la şobolanii normali trataţi cu extracte hipofizare au fost demonstrate de Evans şi colab., în 1922, iar mai tîrziu aceşti cercetători au indicat distincţia clinică a factorului gonadotrofic, de factorul care promovează creşterea [23]. În cursul unor străduinţe ulterioare depuse de diferite grupuri de cercetători pentru a purifica fracţiunea gonadotrofică, s-a descoperit că această substanţă ar putea fi separată în două părţi. Administraţi separat în cantităţi mici, aceşti factori au avut un efect relativ mic asupra ovarelor şobolanilor hipofizectomizaţi. Dar recombinaţi, factorii au produs o hipertrofie accentuată a acestor organe. Cele două gonadotrofine hipofizare au fost de atunci obţinute în forme extrem de purificate şi de concentrate, dar nici pînă în prezent ele nu au fost în întregime caracterizate din punct de vedere chimic. O gonadotrofină, denumită hormonul de maturaţie folliculară (FSH), are ca funcţiune principală — la sexul feminin — dezvoltarea foliculilor ovarieni pînă în momentul ovulaţiei; la sexul masculin — dezvoltarea tubilor seminiferi şi menţinerea spermatogenezei. Cealaltă gonadotrofină hipofizară este numită fie hormonul luteinizant (LH), fie hormonul de stimulare a celulei interstiţiale (ICSH). Cele două denumiri descriptive au luat naştere din cauză că factorii la ambele sexe, azi cunoscuţi ca identici, au fost consideraţi într-un timp ca fiind distincţi. La sexul feminin, hormonul luteinizant conlucrează cu factorul de maturaţie folliculară în stadiile finale ale dezvoltării foliculare şi ovulaţiei, şi probabil în secreţia de estrogeni, apoi produce singur dezvoltarea ţesutului luteinic. La sexul masculin, acest hormon produce dezvoltarea ţesutului interstiţial al testiculelor (ţesutul Leydig) şi secreţia de androgeni. Hormonul de maturaţie folliculară este de obicei decelat biologic prin dezvoltarea unui număr mare de foliculi şi prin hipertrofia ovarelor la şobolanii nematuri sau hipofizectomizaţi. Testul este mai sensibil atunci cînd acţiunea FSH este intensificată printr-o cantitate constantă de LH sau de gonadotrofină corială umană. Hormonul luteinizant este evaluat prin gradul de hipertrofie produsă în organele sexuale accesorii, ca veziculele seminale, la şobolanii masculi nematuri sau hipofizectomizaţi.

Gonadotrofinele sînt secretate şi de placentă. Aceste substanţe, deseori numite gonadotrofine coriale sau hormoni similari hormonilor din hipofiza anterioară (APL), se găsesc în cantităţi mari în urina şi sîngele femeilor gravide, în sîngele iepelor gravide, şi în ţesuturile şi urina bolnavilor cu anumite tumori genitale (corioepiteliom şi molă hidatiformă). S-a arătat că ele sînt produse în culturile de ţesut placentar *in vitro*, şi că sînt excretate după ovariectomie de femeile gravide şi de iepele gravide. Ca efecte biologice, gonadotrofina corială umană (HCG) seamănă cu LH (ICSH), în timp ce hormonul obţinut de la iapa gravidă se comportă ca un amestec al celor două gonadotrofine hipofizare. Hormonii coriali diferă din punct de vedere chimic de hormonii hipofizari, dar sînt tot de natură proteică.

Hormonul lactogen (prolactina, luteotrofina). Existenţa unui hormon hipofizar care influenţează lactaţia a fost arătată pentru prima oară de Stricker şi Greuter, în 1928. Mai tîrziu, Riddle şi alţii au constatat că un factor similar controlează la porumbei proliferarea epiteliului guşei şi secreţia lăptoasă a guşei şi o metodă adecvată de cercetare a hormonului bazată pe acest efect a dus la izolarea timpurie a substanţei lactogene sub o formă extrem de purificată. La mamifere, hormonul pare a fi responsabil

de declanşarea şi menţinerea lactaţiei în glanda mamară preparată (adusă în prealabil la un stadiu reactiv prin acţiunea hormonilor ovarieni). O lucrare mai recentă arată că hormonul lactogen influenţează de asemenea în mod direct ovarele, ajutînd la menţinerea corpilor galbeni o dată formaţi şi permiţînd secreţia continuă de progesteron. Acest efect „luteotrofic" poate fi decelat prin producerea de formaţiuni deciduomatoase ca răspuns la un corp străin (efect caracteristic al progesteronului) în uterul şobolanului hipofizectomizat.

Tireotrofina. Scăderea vitezei metabolismului şi involuţia epiteliului tiroidian la cîinii hipofizectomizaţi au fost observate prima oară de Aschner; şi, curînd după aceea, Smith şi Allen au observat că glanda hipofiză a fost necesară pentru dezvoltarea tiroidei la mormoloc şi că ea ar putea fi înlocuită prin implantarea de ţesut hipofizar anterior. De atunci, funcţiunea tireotrofică a hipofizei anterioare a fost semnalată la un număr mare de specii ale diferitelor clase de vertebrate. Hiperplazia glandei tiroide la animalele normale după administrarea de extracte hipofizare a fost observată prima oară la cobai, de Loeb şi Bassett, în 1928. Hormonul tireotrofic a fost separat acum de alţi hormoni hipofizari cunoscuţi şi a fost obţinut într-o formă extrem de activă dar nu a fost încă purificat. A fost analizat prin efectele lui asupra dimensiunilor sau conţinutului în iod al glandei tiroide la pui mici de găină sau la cobai tineri, asupra înălţimii epiteliului tiroidian la diferite specii, sau asupra absorbţiei în tiroidă sau descărcării din tiroidă de iod radioactiv.

Adrenocorticotrofina. Atrofia cortexului suprarenal după ablaţia hipofizei şi refacerea lui după implantarea de ţesut hipofizar proaspăt, au fost observate prima oară la şobolani de P. E. Smith în 1926 [70]. Cam în acelaşi timp, extractele hipofizare care au promovat creşterea au fost observate de Evans şi colab. ca producînd de asemenea şi hipertrofia cortexului suprarenal la animalele normale. În 1943, hormonul adrenocorticotrofic (ACTH) a fost obţinut din hipofizele de oaie şi porc sub forma unei proteine aparent pure. Totuşi, în 1951—1952, diferite grupe de cercetători au arătat că ACTH poate fi obţinut sub forma unei molecule mult mai mici, polipeptidice, care a fost de multe ori mai activă decît ACTH proteic. Astfel de substanţe au fost obţinute acum sub formă extrem de purificată, din hipofiza de oaie şi de porc, iar structurile lor au fost determinate [47]. Hormonii din ambele specii conţin 39 de aminoacizi într-un singur lanţ, cu greutăţi moleculare de circa 4 500; ei sînt de 100—200 de ori mai activi decît hormonul proteic standard. Secvenţa aminoacizilor (începînd de la capătul terminal azotat) în ACTH peptidic extras din hipofiza de oaie este următoarea:

Ser-Tir-Ser-Met-Glu-His-Phe-Arg-Tri-Gli-Lis-Pro-Val-Gli-Lis-
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15
-Lis-Arg-Arg-Pro-Val-Lis-Val-Tir-Pro-Ala-Gli-Glu-Asp-Asp-Glu-
16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30
-Ala-Ser-Glu-Ala-Phe-Pro-Leu-Glu-Phe.
31 32 33 34 35 36 37 38 39

Secvenţa în hormonul extras din hipofiza de porc diferă uşor de acesta doar în cîteva poziţii. La ambele specii, prin digestie limitată cu pepsină sau cu acizi se pot obţine molecule şi mai mici cu activitate ACTH; reziduurile celor 11 aminoacizi din urmă (de la 29 la 39 inclusiv)

nu sînt necesare pentru o activitate completă. Hormonul peptidic este rapid absorbit şi distrus atunci cînd este introdus la animale, astfel încît pentru efectele maxime, el trebuie administrat foarte frecvent sau sub formă de „depozit" din care este eliberat lent. Se presupune că la nivelul hipofizei, hormonul peptidic trebuie să fie sau absorbit pe proteinele celulare sau să se combine cu acestea, dar nu se ştie în ce mod şi sub ce formă este secretată substanţa în realitate.

S-a arătat că preparatele de ACTH peptidic foarte purificate nu numai că controlează activitatea şi dezvoltarea cortexului suprarenal, ci de asemenea, independent de efectele lor asupra secreţiei corticale, ele prezintă un oarecare grad de activitate stimulatoare a melanocitului şi au anumite efecte metabolice similare cu cele manifestate de hormonul de creştere. Însemnătatea fiziologică a acestor activităţi nu este cunoscută.

Hormonul a fost decelat în mod obişnuit prin capacitatea lui de a reface sau de a menţine ţesutul cortical la animalele hipofizectomizate, cînd substanţa este administrată pe o perioadă de cîteva zile. O altă metodă specifică şi extrem de sensibilă, dezvoltată de Sayers şi colab. [65], foloseşte dispariţia acidului ascorbic din glandele suprarenale în decurs de o oră după administrarea hormonului la şobolani hipofizectomizaţi.

Hormonul stimulator al melanocitului. Secretarea de către hipofiza amfibiilor a unui hormon care controlează pigmentaţia pielii şi răspunsurile acestei pigmentaţii la lumină au fost semnalate cu ani în urmă de Smith, Allen şi alţii. Efectul principal al hormonului constă în a cauza dispersiunea imediată a granulelor de pigment din cromatoforele (melanocitele) pielii şi în a produce astfel „o expansiune" aparentă a acestor celule şi o creştere a absorbţiei de lumină şi a intensităţii de culoare a pielii. Aceleaşi efecte sînt produse asupra pielii amfibiilor de către extractele hipofizare ale animalelor din toate clasele, inclusiv omul. Principiul activ a fost denumit în numeroase feluri. Dintre aceste denumiri citǎm : hormon de excitaţie cromatoforă sau de expansiune cromatoforă, hormon de stimulare a melanocitului (MSH), melanotrofină şi intermedină. Ultimul termen a fost sugerat, deoarece, cel puţin la amfibii, substanţa pare a-şi avea originea în partea intermediară a hipofizei. Hormonul poate fi pus în evidenţă prin efectele lui asupra culorii pielii la broaşte sau broaşte rîioase sănătoase sau mai bine, prin creşterea absorbţiei de lumină provocată în pielea izolată de broască.

Hormonul a devenit de un interes special pentru fiziologii care se ocupă de mamifere, mai ales recent, cînd s-a presupus că MSH este corelat, sau ar putea fi chiar identic, cu ACTH. Această sugestie era bazată pe observaţiile că preparatele brute de ACTH peptidic desfăşoară o activitate MSH apreciabilă şi că anumite modificări în pigmentaţia pielii şi nervilor la om par să fie corelate cu modificările secreţiei de ACTH. În prezent, s-a descoperit că cele două substanţe sînt de fapt absolut distincte. MSH a fost obţinut în două forme pure diferite din hipofiza de porc şi bovine (lobii posteriori) şi au fost determinate structurile acestor forme [25, 34, 48]. Prima formă caracterizată (numită β-MSH) conţine 18 aminoacizi, şi cînd este obţinută din hipofiza de porc are următoarea secvenţă :

Asp-Glu-Gli-Pro-Tir-Lis-Met-Glu-His-Phe-Arg-Tri-Gli-Ser-Pro-
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15
-Pro-Lis-Asp
16 17 18

O formă similară de β-MSH obținută din hipofiza de bovine diferă de aceasta numai prin aceea că ea conține serină în loc de acid glutamic la poziția 2. Forma de α-MSH din hipofiza de porc a fost de curînd arătată ca fiind :

(Acetil-N) Ser-Tir-Ser-Met-Glu-His-Phe-Arg-Tri-Gli-Lis-Pro-Val (NH_2)
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13

Potențialul acestor substanțe ca MSH este aproximativ de 100 ori cel al ACTH pur, dar ele nu au o activitate ACTH sau alte efecte biologice cunoscute. Preparatele ACTH foarte purificate, pe de altă parte, prezintă o activitate MSH însemnată. Aceasta este neîndoielnic o consecință a faptului că cei doi hormoni au secvențe mari de aminoacizi comune. Întreaga secvență de α-MSH, cu excepția modificărilor ei terminale, este identică cu primii 13 aminoacizi din ACTH, iar în β-MSH aminoacizii din pozițiile 5, 7—13 și 15, sînt identici cu secvențele 2, 4—10 și 12 din ACTH, și din α-MSH. Astfel, ACTH și MSH „se suprapun" într-o largă măsură ca structură și într-un oarecare grad în ce privește activitatea biologică ca atare.

Preparatele de MSH produc modificări de culoare a pielii și nervilor la om ; excreția unei substanțe asemănătoare cu MSH este crescută în graviditate și în insuficiența corticosuprarenală, două stări în care pigmentația este adesea mărită ; hormonii corticali suprimă excreția substanței asemănătoare cu MSH [45]. Totuși nu este încă sigur dacă însuși MSH este secretat în mod regulat la animalele superioare, sau dacă factorul activ la aceste specii este de fapt ACTH.

Hormonul de creștere. O corelație între glanda hipofiză și creșterea corpului a fost pentru prima oară indicată de modificările patologice observate în acromegalie. Această tulburare destul de rară, prima oară descrisă de P. Marie în 1886, se caracterizează printr-o mărire progresivă a capetelor oaselor lungi, printr-o îngroșare a craniului, alungirea maxilarelor, proliferarea excesivă a pielii și hipertrofia viscerelor. S-a constatat mai tîrziu că gigantismul este o formă juvenilă a aceleiași boli. După ce Aschner a arătat primul că hipofizectomia la animalele tinere are ca rezultat nanismul, s-a recunoscut că glanda hipofiză trebuie să fie sursa unei secreții endocrine care intensifică creșterea corpului. Prima încercare reușită de a influența creșterea prin tratament hormonal a fost cea a lui Long și Evans care, în 1921, au reușit să producă șobolani giganți prin injectare zilnică de extract de hipofiză de bou continuată pe o perioadă lungă de timp. Rezultate similare au fost atunci obținute la diferite specii.

Hormonul care promovează creșterea, somatotrofina, din hipofiza anterioară a fost obținut de atunci din hipofiza de bou, într-o formă virtual pură [47, 49, 71, 78] iar proprietățile lui chimice și biologice au fost cercetate pe scară largă. Acest hormon este o globulină cu greutate moleculară de aproximativ 45 000 și cu un punct izoelectric la un pH de 6,8. S-a realizat un oarecare progres în elucidarea structurii hormonului, și s-a afirmat că hormonul rămîne activ după o digestie proteolitică limitată, dar că forma responsabilă de activitatea lui biologică nu a fost încă definită. Extractele brute, alcaline sau saline, din hipofizele de bou sînt de obicei bogate în hormon de creștere, și numeroase observații originale asupra proprietăților biologice ale substanței, cum sînt cele descrise mai jos, au au fost făcute cu aceste extracte sau numai cu materiale parțial purificate.

Majoritatea acestor efecte au fost obținute de asemenea cu substanță foarte purificată [63, 71].

Deoarece preparatele brute din hormonul de creștere a altor specii, ca oaia sau porcul, au fost eficiente la șobolan, cîine și pisică, s-a presupus pînă recent că somatotrofinele de la diferitele specii de mamifere sînt substanțe foarte similare, dacă nu identice. Totuși hormonul a fost preparat în prezent în forme relativ purificate de la numeroase specii (porc, oaie, cal, maimuță, om, balenă și unii pești), și s-a constatat că el diferă considerabil în ce privește unele din proprietățile chimice (greutate moleculară, compoziția aminoacizilor, punctul izoelectric etc.) și specificitatea biologică. Pe de altă parte, experiențele numeroase care s-au făcut la subiecți umani și la maimuțe cu hormoni de bovine și porcine au dus doar la rezultate echivoce sau, mai des, la rezultate complet negative. S-a constatat în prezent că somatotrofina obținută de la maimuță este extrem de eficientă în promovarea retenției de azot și creșterii oaselor la maimuță, și că hormonii atît din sursele umane, cît și de la simieni produc retenție de azot atît la maimuță cît și la om [42, 43, 57]. Se pare însă că specificitatea biologică a hormonilor de creștere este de așa natură încît ei sînt capabili să acționeze „în sens descendent" în linia evolutivă, iar nu în sens „ascendent". Aceste observații fac să pară improbabilă obținerea de preparate hormonale de creștere în cantități suficiente pentru o utilizare clinică largă la om; dar mai este posibil, fie ca hormonul purificat de la alte specii să se asemene suficient cu hormonul de creștere uman pentru a fi eficient, cînd este administrat în doze mari, fie ca un „sîmbure" activ să fie comun diferitelor forme de hormoni și să permită astfel prepararea unui material activ la om din hormonul unei specii subprimate.

Reglarea hormonală a creșterii. Pentru a studia acțiunile factorului care controlează creșterea, ca hormonul de creștere hipofizar, este necesar să definim ceea ce se înțelege prin termenul „creștere" și să luăm în considerație criteriile de utilizat în măsurarea sa. Creșterea în greutate constituie măsura cea mai obișnuită, dar fără alte date, creșterea în greutate singură nu este suficient de specifică; în mod evident, retenția de apă nu constituie o creștere și nici singură depozitarea de grăsime. Pentru o creștere reală trebuie să existe o creștere de țesut care să aibă o constituție absolut similară cu cea a corpului însuși. Cînd creșterea în greutate este suficient de mare, nu mai există nici o îndoială că s-au produs creșteri mari în cantitatea țesuturilor și în volumul țesuturilor de sprijin. Indicații mai precise și mai sensibile ale creșterii la animale sînt modificările cantității de proteine din corp sau ale cantității de azot reținut, sau ale dimensiunii sau structurii oaselor. Prin aceste criterii, hormonul de creștere hipofizar efectuează o creștere reală, atît la animalele tinere, cît și la cele adulte.

Efectele asupra creșterii oaselor. La animalele la care epifizele oaselor lungi nu s-au consolidat încă, un tratament continuu cu extracte hipofizare anterioare va accelera creșterea, atît a oaselor, cît și a țesuturilor, producînd o mărire aproape simetrică a tuturor trăsăturilor. Șobolanul, la care epifizele mari se consolidează foarte tîrziu în decursul vieții, poate fi făcut să-și dubleze dimensiunile normale. La indivizii adulți ale căror epifize sînt consolidate, extractele care promovează creșterea produc un tablou identic cu tabloul clinic din acromegalie; de cîte ori există oase endocondrale, sau persistă resturi de cartilagii, atît condrogeneza, cît

şi osteogeneza sînt iniţiate, producînd oase mari şi caracteristic deformate. Acolo unde este prezent un exces de hormon de creştere şi în timpul stadiului juvenil şi în cel de adult, se pot produce atît trăsături de gigantism, cît şi de acromegalie. Figura 586 arată efectele unui tratament continuu cu extract hipofizar la un cîine şoricar. Creşterea masivă a sistemului scheletal şi a pielii sînt flagrante; există şi o creştere a viscerelor. Trebuie

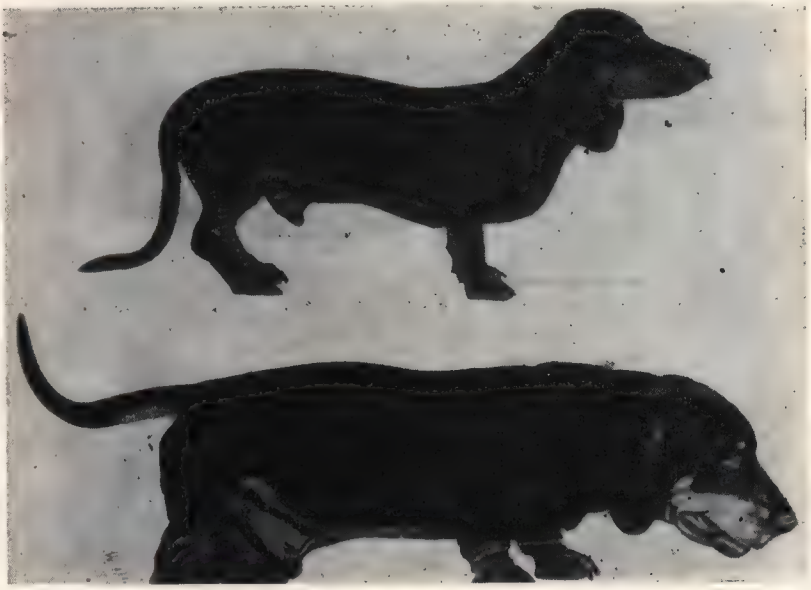


Fig. 586. — Efectele tratamentului cronic cu extract hipofizar la un cîine tînăr. Jos: cîine şoricar, care a primit zilnic injecţii intraperitoneale de extract hipofizar conţinînd hormonul de creştere, între a 6-a şi 32-a săptămînă de viaţă. *Sus:* cîine de aceeaşi vîrstă, netratat. (Din Evans şi colab., *Growth and gonadostimulating hormone of the anterior hypophysis,* Berkeley, University of California Press, 1933)

notat că acondroplazia normală la această specie de cîine nu a fost influenţată de tratament.

Cînd animalul tînăr este hipofizectomizat, creşterea încetează. Atît condrogeneza, cît şi osteogeneza, ajung la un stadiu staţionar, lăsînd epifizele incomplet consolidate; ele rămîn ca nişte plăci cartilaginoase subţiri. Aceste zone în repaus pot fi reactivate prin administrarea hormonului de creştere într-un stadiu ulterior, chiar în senescenţă, dînd osului aparenţa unui os tînăr în creştere [7, 69, 71]. Condrogeneza pare în primul rînd afectată, iar osificarea în al doilea rînd. Efectele hormonului de creştere asupra osului par să producă o persistenţă a tiparului juvenil normal de creştere. O metodă sensibilă pentru analizarea hormonului de creştere se bazează pe lărgirea cartilajului epifizar proximal al tibiei la şobolanii tineri hipofizectomizaţi, aşa cum se vede în fig. 587.

Efectele asupra ţesuturilor moi. Prin administrarea regulată a hormonului de creştere, se produce mărirea întregului corp. Toate sau aproape toate organele şi ţesuturile par să ia parte la acest răspuns,

dar ele nu trebuie să prezinte în mod necesar un efect de același grad [29]. Eficiența funcțională a organelor hipertrofiate sub influența hormonului poate varia. În mușchii șobolanilor adulți tratați cu hormon de creștere, tensiunea maximală dezvoltată la stimulare nu a depășit limita normală, astfel încît tensiunea pe unitatea de suprafață a secțiunii transversale a fost joasă. Pe de altă parte, rinichiul răspunde în mod absolut la hormonul

Fig. 587. — Efectul hormonului de creștere asupra epifizei proximale a tibiei la șobolan (tibia a fost secționată longitudinal și colorată cu nitrat de argint). *A* — tibia unui șobolan hipofizectomizat netratat. *B* — tibia unui șobolan hipofizectomizat, tratat cu hormon de creștere timp de 4 zile (ambele animale erau în vîrstă de 34 de zile, la 16 zile după intervenție). Se remarcă grosimea mărită a cartilajului *(zona necolorată)*. (Din Evans și colab., *Endocrinology*, 1943, *32*: 14.)

de creștere nu numai în ce privește dimensiunea, dar și în ce privește anumite aspecte funcționale. Debitul plasmatic renal, viteza de filtrare glomerulară și funcțiunile ce depind de acești factori sînt în mod special influențate [71]. Organele a căror creștere și dezvoltare sînt controlate în primul rînd de alți hormoni ca, de exemplu, cortexul suprarenal sau organele sexuale secundare, pot răspunde de asemenea la hormonul de creștere, deși în mod obișnuit efectul nu depășește proporția de modificări din greutatea corporală. Totuși s-a observat recent că prezența somatotrofinei poate în unele cazuri face să crească în mare măsură eficiența hormonului trofic respectiv. Astfel de „sinergisme", între hormonul de creștere și alți hormoni, au fost clar arătate cu privire la acțiunea ACTH asupra cortexului suprarenal și cu privire la acțiunea androgenilor asupra glandelor prepuțiale, iar apariția acestui „sinergism" poate fi constatată și în alte părți în același mod.

Compoziția corpului și metabolismul azotului. Faptul că creșterea în greutate a corpului prin hormonul de creștere se datorește unei creșteri tisulare și nu numai acumulării de apă sau grăsime reiese din analiza întregului organism al animalelor tratate. Unele date de acest tip obținute de Young [82] sînt prezentate în tabelul 42. Au fost efectuate trei serii de analize, una la șobolanii tratați care au primit hrană *ad libitum*,

Tabelul 42

Compoziția materialului adăugat corpului șobolanilor ca rezultat al tratamentelor hipofizare *

Lot	Cantitățile adăugate din						
	Greutate corporală totală g	Proteine g	Grăsime g	Cenușă g	Apă g	Energie cal.	Lungimea corpului mm
1. Dietă constantă (52 cal./zi)	+ 80,3	+19,2	−12,3	+4,6	+ 69,8	−39	+ 9,4
2. Dietă nelimitată (74 cal./zi)	+132,8	+25,6	− 2,0	+1,9	+105,7	+78	+16,2

* Extractul alcalin de hipofiză de bou echivalent cu 125 mg țesut proaspăt de lob anterior a fost administrat fiecărui șobolan zilnic, timp de 9 săptămîni. Șobolanii martori netratați, hrăniți cu 52 cal./zi, au prezentat un cîștig mediu de numai 1g în acest timp și nu au crescut în ce privește lungimea corpului. Cifrele reprezintă mediile datelor înregistrate de la 10 șobolani din fiecare grup. (Din Young, *Biochem. J.*, 1945, 39 : 515—536)

una la animalele tratate la care aportul alimentar a fost restrîns la aceeași cantitate administrată șobolanilor de control, și o a treia serie la animalele netratate. Ambele grupe de șobolani cărora li s-a administrat hormon hipofizar (extract hipofizar anterior brut), au cîștigat în greutate, în timp ce animalele netratate nu au prezentat creștere în greutate. Animalele care au fost supuse unor restricții alimentare au prezentat o creștere accentuată a apetitului * și au crescut cel mai mult în greutate. Dar chiar cînd aportul alimentar a fost restrîns, s-a produs o considerabilă creștere în greutate, atingînd pînă la 34% din greutatea inițială în timp de 2 luni. Această creștere s-a referit în întregime la proteine, apă și săruri, și a fost însoțită de o pierdere de grăsime. Rezultate similare acestora au fost obținute de asemenea cu preparate foarte purificate de hormon administrate, fie animalelor normale, fie celor hipofizectomizate.

O creștere a cantității de țesut al corpului depășind creșterea martorilor cu aceeași ingestie alimentară părea să necesite o reducere în proporție a alimentelor utilizate pentru furnizare de energie. Dar nu s-a observat nici o diminuare a vitezei metabolice sau a activității, și nici vreo creștere remarcabilă în eficiența de utilizare a hranei ingerate la animalele cărora li s-au administrat extracte hipofizare. Datele din tabelul 42 arată că, în această experiență, grăsimea corpului a fost metabolizată în locul caloriilor alimentare care au fost depozitate ca proteine tisulare. Deoarece țesutul adăugat conținînd aceste calorii cîntărea mai mult decît grăsimea din care provenea energia, a fost posibilă o creștere netă a greutății uscate.

* Animalele cărora li s-a administrat extract hipofizar anterior brut tind să-și mărească ingestia de alimente. Acest efect necesită un control adecvat al ingestiei de alimente în toate experiențele privitoare la natura acțiunii hormonului de creștere.

Efectele hormonului de creştere asupra depozitării proteinelor corporale pot fi observate nu numai atunci cînd hormonul este administrat regulat, ca în experienţele descrise, dar şi atunci cînd echilibrul azotat este măsurat pe perioade de cîteva zile [71]. Deşi o parte din acest azot se va pierde cînd administrarea hormonului este întreruptă, rezultă de obicei o sporire netă permanentă a proteinelor corporale. În plus, unele efecte ale hormonului asupra metabolismului azotului sînt demonstrabile în condiţii adecvate în cîteva ore. Concentraţia de aminoacizi liberi din sînge şi ţesuturi scade şi, în acelaşi timp, viteza de producere a ureei este considerabil diminuată. Acest din urmă efect se observă cel mai bine, cînd o cantitate standard de hidrolizat de proteine este administrată intravenos [62, 63, 71].

Tabelul 43

Compoziţia corpului şobolanilor hipofizectomatizaţi şi normali, hrăniţi în paralel, în decursul a 33 de zile după operaţie*

Lot**	*Compoziţia în g la 100 g greutate corporală iniţială*			
	Greutate totală	Proteine	Grăsime	Apă
Iniţial	100,0	17,8	13,1	64,0
Final				
Martori	81,2	18,2	5,3	54,0
Hipofizectomizaţi	74,0	14,3	9,3	45,7

* Aportul alimentar a constat în cantitatea de alimente ingerate voluntar de animalele hipofizectomizate.
** 16 şobolani din fiecare grup.
(După Lee şi Ayres, *Endocrinology*, 1936, 20 : 489).

Creşterea eficienţei hormonului atunci cînd devin disponibile cantităţi mărite de azot sugerează că hormonul influenţează în primul rînd sinteza proteinelor, mai degrabă decît orice altă fază a catabolismului acestora.

După ablaţia hipofizei, şobolanii maturi tind iniţial să piardă din greutate — poate circa 10—15% din greutatea corporală — în săptămînile de după operaţie, şi apoi pot rămînea staţionari sau să prezinte pierderi bazale foarte lente pe o perioadă considerabilă de timp. O parte din această pierdere în greutate se datoreşte apetitului diminuat, dar dacă şobolanii hipofizectomizaţi sînt comparaţi cu animalele normale cărora li s-a dat aceeaşi cantitate de hrană, ei prezintă pierderi mult mai mari de greutate decît martorii [44]. Analiza corpurilor unor astfel de animale, aşa cum se vede din tabelul 43, arată că animalele hipofizectomizate pierd o cantitate mai mare de proteine (în acest caz, grupul de control nu pierde de loc) şi apă, şi o cantitate mult mai mică de grăsime decît şobolanii normali. O dovadă şi mai izbitoare a efectului pierderii hormonului de creştere este observată cînd excreţia de azot este măsurată în primele cîteva zile după hipofizectomie (fig. 588). În aceste experienţe, în care regimul alimentar abia ar permite o oarecare creştere la grupul neoperat, şobolanii hipofizectomizaţi excretă de două ori mai mult azot decît animalele martore. Dacă hormonul de creştere a fost administrat în cursul perioadei postoperatorii, această pierdere de azot a fost abolită. Este evident că somatotrofina este necesară

pentru retenţia de proteine corporale nu numai la animalele tinere, ci şi la cele adulte, sau la animalele care nu mai sînt în creştere.

Stabilizarea greutăţii corporale şi balanţei azotului la animalele hipofizectomizate la cîtva timp după operaţie se datoresc probabil atrofiei glandelor tiroidă şi suprarenală, care se produce la această dată, deoarece se ştie că viteza de catabolizare a proteinelor endogene este diminuată la animalele la care secreţia unuia din aceste organe este absentă.

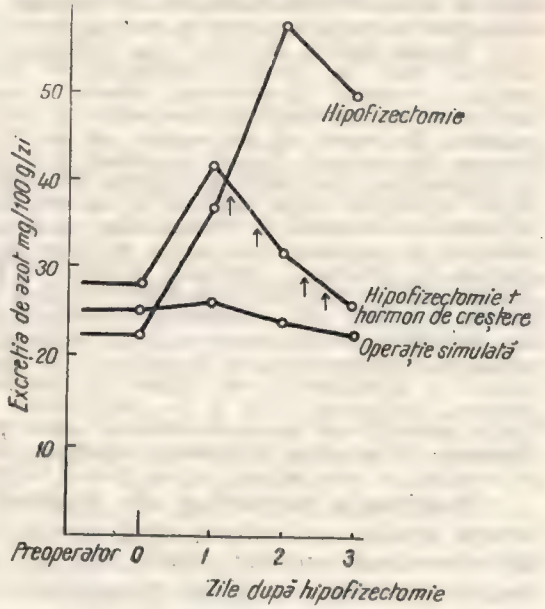


Fig. 588. — Excreţia de azot, imediat după hipofizectomie la şobolani. Hormonul de creştere, 0,25 mg/100 g a fost administrat în zilele a 2-a şi a 3-a după operaţie. Regimul alimentar, conţinînd 6% cazeină, a fost menţinut timp de 4 zile înainte şi 3 zile după operaţie. Aportul alimentar mediu a fost similar pentru toate grupele (6—8 observaţii la grup, eroare standard 1—3 mg/100 g).

Corelaţia dintre hormonul de creştere şi alţi hormoni. Creşterea animalelor poate fi influenţată de numeroşi factori — genetic, alimentar, hormonal şi metabolic. De aceea nu este de aşteptat ca efectele maximale ale hormonului de creştere să fie obţinute, dacă celelalte mecanisme ale unei creşteri normale sînt deficitare. De exemplu, Gordon şi colab. [27] au arătat că intensitatea creşterii şi retenţia de azot realizate la şobolanii adulţi normali prin tratamentul cu hormonul de creştere, depind strict de cantitatea şi calitatea de proteine ingerate. În mod similar, animalele suprarenalectomizate nu cresc sau nu răspund la hormonul de creştere pînă cînd starea hemodinamică nu este menţinută în întregime printr-o terapie adecvată de substituţie.

Relaţia hormonului tiroidian cu hormonul de creştere este mai complicată. Animalele tiroidectomizate cresc foarte puţin; creşterea lor poate fi determinată prin administrarea fie de extracte tiroidiene, fie de extracte hipofizare. Totuşi animalele hipofizectomizate nu cresc ca răspuns la tiroxină. Dacă şobolanilor hipofizectomizaţi şi tiroidectomizaţi li se dă hormon de creştere, ei vor creşte foarte bine, dar o creştere mai accentuată este obţinută cînd este administrat în plus un supliment normal de tiroxină. Evident, hormonul tiroidian este necesar nu numai pentru o activitate maximală a hormonului de creştere endogen sau exogen, dar şi pentru secretarea normală a acestui hormon de către glanda hipofiză [34, 69]. Trebuie notat că, deşi prezenţa unor hormoni din glandele tiroidă şi suprarenală este necesară pentru un răspuns maximal la hormonul de creştere, astfel de efecte nu depind de *creşterea* secreţiei prin intermediul acestor glande. Hormonii tireotrofic şi adrenotrofic nu sînt esenţiali pentru activitatea hormonului de creştere.

O serie de dovezi arată că insulina poate fi necesară pentru efectele hormonului de creştere asupra metabolismului azotului. Ciinii depancreatizaţi trataţi cu extract hipofizar nu reţin azotul, dacă nu se administrează şi insulină.

S-a sugerat că nu numai cantitatea normală de insulină este necesară pentru acest efect, dar că mai trebuie secretată o cantitate suplimentară de insulină pentru a permite hormonului de creştere să acţioneze [54].

Se pune problema dacă alţi factori hormonali pot produce sinteza proteinelor şi creşterea corpului în absenţa hipofizei. După cum s-a arătat mai sus, hormonul tiroidian nu poate realiza aceasta. Despre hormonii androgeni s-a spus că produc un oarecare grad de retenţie de azot după hipofizectomie ; dar o mare parte din această creştere de azot a fost constatată în organele sexuale accesorii şi nu a fost distribuită între alte organe, aşa cum se întîmplă atunci cînd se administrează hormonul de creştere [67]. De aceea este problematic dacă androgenii au produs o creştere reală în acest caz.

Recent, Salter şi Best [64] au comunicat că atunci cînd s-au administrat cantităţi mari de insulină împreună cu cantităţi mari de alimente necesare pentru a preveni hipoglicemia, şobolanii hipofizectomizaţi au crescut în greutate şi au reţinut cantităţi apreciabile de azot, ca şi o cantitate foarte mare de grăsime. De aceea, ei au sugerat că insulina ar putea fi considerată ca un hormon de creştere. Totuşi s-a arătat anterior că, atunci cînd şobolanii hipofizectomizaţi au fost siliţi să ingereze cantităţi mari de alimente în timpul primelor săptămîni după operaţie, ei au pierdut foarte puţin azot în comparaţie cu animalele hrănite *ad libitum*. Mai recent, Wagner şi Scow [77], hrănind forţat şobolani pe perioade mai mari de timp după hipofizectomie, au observat o creştere în greutate a corpului, datorită în primul rînd depozitării de grăsime, dar în parte şi retenţiei de proteine, similară cu cea observată de Salter şi Best ; dar nu a existat nici o diferenţă între animalele alimentate forţat cărora li s-a dat insulină şi acelea cărora nu li s-a administrat acest hormon. În mod similar, şobolanii hipofizectomizaţi la care a fost produsă o hiperfagie exagerată prin leziuni în hipotalamus, au reţinut de asemenea o cantitate de azot şi multă grăsime, indiferent dacă li s-a administrat sau nu insulină [40]. În consecinţă, apare probabil că supraalimentarea poate produce prin ea însăşi o oarecare depunere de proteine în absenţa hipofizei, ca şi în prezenţa ei, dar că excesul de insulină nu este necesar pentru efectul menţionat.

Funcţiunile metabolice ale hipofizei anterioare. S-a arătat că atît ablaţia hipofizei anterioare, cît şi administrarea de extracte totale din glandă influenţează profund diferite faze ale metabolismului hidraţilor de carbon şi grăsimilor, ca şi ale metabolismului protidic, [5, 8, 16, 35, 36, 61]. Numeroasele efecte ale extractelor hipofizare au dat naştere unor nume diferite pentru factorul sau factorii responsabili. Printre aceştia citäm „hormonii" diabetogen, glicotrop, glicostatic şi cetogen — în raport cu efectul observat. Nici unul din aceşti factori nu s-a putut dovedi ca fiind o entitate distinctă, diferită de ceilalţi hormoni hipofizari cunoscuţi ; şi, deşi se poate ca astfel de entităţi să existe, dovezile de pînă în prezent sugerează că toate aceste numeroase fenomene observate pot fi atribuite hormonului de creştere, sau adrenotrofinei care acţionează prin secretarea de hormoni steroizi suprarenali, sau acţiunilor combinate ale acestor doi factori. Observaţiile principale referitoare la rolul glandei hipofize în metabolismul glucidic şi lipidic sînt următoarele :

1) *Glucoza sanguină şi depozitele de glicogen tisular.* Tendinţa de a dezvolta spontan o hipoglicemie s-a observat foarte frecvent la animalele hipofizectomizate. Dacă astfel de animale sînt bine hrănite, nu se produc modificări importante ale nivelurilor glucozei şi glicogenului din corp, dar dacă ele sînt lipsite de hrană, chiar pentru perioade scurte, depozitele de glicogen tind la început să scadă mai repede decît în mod normal, iar apoi începe să scadă şi nivelul zahărului din sînge. Viteza cu care aceste modificări apar în timpul inaniţiei variază considerabil în raport cu specia, fiind mult mai evidentă la animale mai mici, cum este şobolanul, decît la animale mari, cum este cîinele. La animalele suprarenalectomizate supuse inaniţiei pot fi observate modificări similare la glucoza din sînge şi glicogenul din

ficat, dar glicogenul muscular se pierde mai lent decît după hipofizectomie. Această pierdere rapidă de hidraţi de carbon la animalele *à jeun* hipofizectomizate poate fi prevenită prin hormoni corticosuprarenali, probabil prin proprietatea lor de a stimula gluconeogeneza. Totuşi, extractele hipofizare vor menţine nivelurile normale de glicogen muscular în timpul inaniţiei chiar în absenţa glandelor suprarenale, şi s-a constatat că hormonul de creştere purificat lipsit de adrenotrofină este de asemenea activ în această privinţă. Astfel cortexul suprarenal apare ca fiind parţial responsabil de menţinerea cantităţii normale de zahăr sanguin şi de glicogen hepatic în inaniţie, în timp ce glanda hipofiză influenţează în mod mai direct menţinerea glicogenului muscular.

Concentraţia de glicogen din cord, spre deosebire de alţi muşchi, creşte în mod normal în timpul inaniţiei. Acest efect paradoxal a fost remarcat pentru prima oară cu mulţi ani în urmă la cîine şi de atunci a fost observat la diferite specii. S-a constatat în prezent la şobolani că hipofiza este necesară pentru ca această creştere să se producă, şi că hormonul de creştere nu numai că permite ca glicogenul cardiac să crească în timpul inaniţiei la animalele hipofizectomizate, dar şi accelerează şi intensifică creşterea care se produce la animalul normal [2]. Hormonii corticali nu reproduc efectul hormonului de creştere în această privinţă, dar prezenţa unor cantităţi mici de hormoni corticali pare să fie necesară pentru activitatea maximală a hormonului de creştere.

2)*Utilizarea hidraţilor de carbon.* Hidraţii de carbon ingeraţi tind să dispară mai repede din corp la animalele hipofizectomizate decît la animalele normale. Cîtul respirator este mare, atît la animalele *à jeun*, cît şi la cele hrănite, indicînd probabil o utilizare mărită de hidraţi de carbon. Această concluzie este sprijinită de observaţia că dispariţia glucozei din sînge este mult mai rapidă la şobolanii şi iepurii hipofizectomizaţi eviscераţi decît din preparatele eviscerate ale martorilor. Aceste modificări nu se observă în aceeaşi măsură la animalele suprarenalectomizate. În experienţe amănunţite la şobolani s-a constatat că, fie extractul de hipofiză, fie hormonul de creştere purificat, fac să scadă cîtul respirator şi măresc depunerea hidraţilor de carbon ingeraţi, în special în muşchi [37, 55]. Cooperarea hormonului hipofizar şi suprarenal poate fi necesară pentru acest efect.

3) *Metabolismul grăsimilor.* Se ştie de mulţi ani că extractele hipofizare sînt cetogene. Ele produc de asemenea acumularea de grăsime în ficat, această grăsime provenind din depozitele din corp. Ambele, efectul cetogen, cît şi cel „adipokinetic", au fost reproduse cu hormon de creştere purificat, şi, în plus, s-a constatat că concentraţia de acizi graşi neesterificaţi din sînge creşte în mod impresionant după administrarea de hormon de creştere. Aceste efecte privite în ansamblu arată că utilizarea de grăsime este intensificată de hormon, un efect care ar fi de aşteptat să se producă concomitent cu diminuarea vitezei de utilizare a hidraţilor de carbon. Nici unul din aceste efecte nu poate fi reprodus în mod adecvat cu hormonii corticali ; dar factorii corticali par a avea o activitate sinergică, în special în ce priveşte acumularea de grăsime în ficat. O altă complicaţie în acest sens este că, deşi steroizii corticali nu sînt cetogeni, preparatele de ACTH foarte purificate, atît proteice, cît şi peptidice, sînt foarte active în această privinţă. Engel [22] a arătat recent că efectul cetogen, ca şi alte activităţi metabolice asociate cu hormonul de creştere pot fi obţinute prin administrarea de ACTH peptidic după ablaţia cortexului suprarenal. Astfel se pare

că există un oarecare grad de suprapunere a activității biologice între ACTH și somatotrofina însăși sau un factor intim asociat cu ea, încă neidentificat.

4) *Sensibilitatea la insulină.* Animalele hipofizectomizate sînt extrem de sensibile la efectele hipoglicemiante ale insulinei, o observație făcută prima oară în 1924, de Houssay și confirmată de atunci la numeroase specii de animale și în cazuri clinice de hipopituitarism. O parte considerabilă a sensibilității crescute poate fi rezultatul atrofiei cortexului suprarenalei, deoarece animalele suprarenalectomizate sînt de asemenea foarte sensibile. Extractele hipofizare brute, adrenocorticotrofina sau steroizii suprarenali administrați cu cîteva ore înainte de insulină vor preveni sau diminua efectele ei hipoglicemiante obișnuite, atît la animalele normale, cît și la cele hipofizectomizate. Pe de altă parte, s-a spus de asemenea că extractul hipofizar este eficient în această privință la iepurii suprarenalectomizați, iar hormonul de creștere lipsit de adrenocorticotrofină se opune acțiunii insulinei [17, 55]. Deci rezultă că atît factorii hipofizari independenți, cît și hormonii corticosuprarenali sînt capabili să diminueze efectele obișnuite ale insulinei. Factorul sau factorii contrainsulinici sînt adesea numiți substanțe glicotrope, deoarece în trecut se credea că ele acționează prin mărirea labilității glicogenului hepatic.

5) *Pancreatectomia.* Dacă animalele la care s-a produs diabet prin extirparea pancreasului (vezi capitolul al 53-lea) sînt apoi hipofizectomizate, se observă o ameliorare considerabilă a simptomelor diabetului zaharat. Astfel de animale dublu operate sînt cunoscute sub denumirea de preparatele lui Houssay, după numele celui ce a descoperit acest fenomen [35, 36]. Ele supraviețuiesc perioade lungi fără insulină, pot avea nivelurile zahărului sanguin adeseori în limitele normale sau subnormale, și prezintă o glicozurie sau cetonurie puțin accentuată, valori normale de excreție a azotului în inaniție, o toleranță ameliorată la glucoză, și un cît respirator normal sau crescut după hidrați de carbon. Totuși animalul lui Houssay este o ființă instabilă, care poate cădea cu ușurință în extreme, diabet zaharat sau hipoglicemie, prin modificările stării sale de nutriție, prin infecții, sau prin alte influențe externe. Este o bază solidă pentru ipoteza că hormonul pancreatic, insulina, și unul sau mai mulți factori hipofizari sînt opuși în ce privește efectul normal asupra metabolismului glucidic. În absența ambilor hormoni se păstrează o stare relativ normală, dar fără reglarea lor de protecție, animalul este la bunul plac al mediului ambiant.

După cum au arătat Long și Lukens, adrenalectomia are un efect foarte asemănător asupra diabetului pancreatic, astfel încît o parte din fenomenul Houssay poate fi rezultatul atrofiei suprarenale (vezi capitolul al 54-lea). Diabetul poate fi ușor restabilit la animalul lui Houssay prin tratament cu extracte hipofizare, în special prin cele bogate în hormoni de creștere și mai lent prin ACTH sau hormoni corticali. Deoarece acest efect este obținut în absența pancreasului, antagonismul dintre insulină și factorii hipofizari, care influențează metabolismul glucidic, nu poate fi rezultatul unei interacțiuni chimice directe între hormoni, ci trebuie să fie de natură fiziologică.

6) *Diabetul hipofizar.* Cînd se administrează cîinilor sau pisicilor adulte extract hipofizar anterior brut pentru o perioadă de cîteva zile, se poate produce temporar o stare generală similară cu diabetul pancreatic [35, 36, 51, 81]. Simptomele caracteristice pentru această stare sînt: ridicarea nivelului zahărului sanguin, glicozurie, cetonurie și poliurie. Totuși balanța azotului este în timpul acestei faze mai degrabă pozitivă decît negativă ca în diabe-

tul pancreatic. La alte specii decît cîinele şi pisica, diabetul este rareori provocat atunci cînd pancreasul animalului este intact, dar dacă animalul a fost parţial depancreatizat, exact atît cît să producă diabetul, extractul hipofizar va provoca o stare diabetică comparabilă cu cea observată la cîinii şi pisicile intacte. La întreruperea tratamentului, diabetul hipofizar dispare în cîteva zile.

La animalele rezistente la efectul diabetogen al preparatelor hipofizare, hipoglicemia poate fi observată mai frecvent decît hiperglicemia şi, continuînd tratamentul, poate să apară o creştere a dimensiunilor şi numărului celulelor insulare [55, 59]. S-a sugerat că un factor pancreatotrofic specific din glanda hipofiză este responsabil de aceste efecte, dar, deoarece animalele hipofizectomizate nu prezintă nici un fel de semne de deficienţă funcţională pancreatică, această ipoteză pare improbabilă. Este posibil ca activitatea crescută a insulelor să fie indirect solicitată pentru a se opune altor efecte metabolice ale extractelor. Dacă răspunsul este adecvat, înseamnă că animalul este rezistent la factorul diabetogen; dacă nu este adecvat, rezultă diabetul.

Natura factorului diabetogen hipofizar nu este exact cunoscută. Se poate produce diabet hipofizar tipic la cîini şi pisici prin cantităţi mici de hormon de creştere purificat [13, 15] şi nici o separare chimică a activităţilor care promovează creşterea şi a activităţilor diabetogene nu a putut fi încă realizată [59]. Pe de altă parte, acest diabet este greu demonstrabil în absenţa glandelor suprarenale; şi, mai mult încă, glicozuria poate fi produsă la animalele intacte din numeroase specii, fie cu ACTH, fie cu steroizi corticali. Deci pot fi implicaţi atît factorul hipofizar, cît şi cel suprarenal. Dovezi curente sugerează că hormonul de creştere este probabil agentul diabetogen primar din extractele hipofizare, dar că ACTH, acţionînd prin steroizii suprarenali, poate juca un rol de sprijin sau sinergic în declanşarea răspunsului.

7) *Diabetul hipofizar permanent (diabetul metahipofizar).* Dacă se produce iniţial diabetul, aşa cum s-a descris mai sus, şi este menţinut apoi timp de cîteva săptămîni prin administrarea continuă de preparate hipofizare (cu o dozare crescîndă dacă este nevoie), atunci cînd tratamentul încetează, diabetul zaharat poate persista pentru o perioadă indefinită [18, 19, 52]. Această stare diabetică nu poate fi distinsă practic de aceea produsă prin pancreatectomie, cu deosebire că supravieţuirea fără insulină este de obicei mai lungă. Examenul pancreasului indică leziuni grave ale celulelor insulare, care în mod normal secretă insulină, astfel încît este sigur că prin tratamentul prelungit s-a produs un diabet zaharat pancreatic [9, 60]. Dacă tratamentul cu insulină este instituit în timpul stadiilor iniţiale ale diabetului hipofizar, dezvoltarea diabetului permanent poate fi prevenită. De aceea s-a sugerat că expunerea continuă la factorul hipofizar antrenează o asemenea creştere a producerii de insulină încît celulele insulare sînt epuizate şi suferă astfel modificările degenerative, care ulterior sînt evidente în faza diabetică permanentă. Preparatele de hormoni de creştere purificate sînt capabile să producă un diabet permanent [12], dar nu s-a putut demonstra că ACTH sau hormonii suprarenali ar reproduce aceste efecte.

Recapitularea efectelor metabolice ale hipofizei anterioare. Nu este încă posibil să stabilim rolul exact al hipofizei în metabolismul intermediar al hidraţilor de carbon şi grăsimilor. Con-

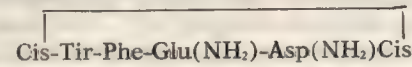
form datelor obţinute, glanda hipofiză, acţionînd atît direct, cît şi prin cortexul suprarenal, exercită efecte opuse efectelor insulinei. Metabolismul normal necesită prezenţa tuturor acestor trei factori; în absenţa unuia din hormonii opozanţi se observă exagerarea efectelor antagonistului său, în timp ce în absenţa ambilor se păstrează o stare relativ normală, dar foarte nestabilă. Din acest punct de vedere, raportul dintre hormonii hipofizari şi cei ai cortexului suprarenal este mai puţin clar. O parte din acţiunea hormonilor hipofizari, în special acţiunea asupra gluconeogenezei, este în mod neîndoielnic mediată pe calea cortexului suprarenal, dar partea care influenţează utilizarea hidraţilor de carbon şi grăsimilor din corp pare a fi dirijată de factori care acţionează independent de glandele suprarenale. Paralelismul aparent între unele efecte ale factorului hipofizar (hormonul de creştere ?), şi ale steroizilor corticali, cum sînt efectele asupra utilizării hidraţilor de carbon ingeraţi, poate fi reprezentat de rezultatele finale similare produse de mecanisme diferite, sau poate fi expresia unui sinergism între cele două tipuri de hormoni.

Neurohipofiza

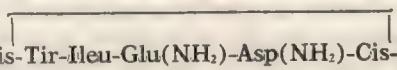
Activităţile hormonale. Deşi efectele farmacologice ale extractelor hipofizare posterioare sînt cunoscute de mulţi ani, natura hormonală a funcţiei neurohipofizare nu a fost definitiv stabilită decît mult mai tîrziu. Trei tipuri de activitate au fost atribuite extractelor lobului hipofizar posterior al mamiferelor. În 1895, Oliver şi Schaffer au remarcat că extractele hipofizare fac să crească presiunea sanguină a animalelor. Acest efect presor a fost arătat mai tîrziu ca fiind datorit constricţiei arteriolare sau capilare periferice. Extracte similare produc de asemenea contracţii puternice ale uterului izolat, un efect remarcat prima dată de Dale în 1906. Şi alţi muşchi netezi se contractă, dar musculatura uterină este cel mai mult influenţată. În consecinţă, principiul responsabil de acest efect este numit ocitocic, de la cuvintele greceşti care înseamnă naştere rapidă. Extractele hipofizare posterioare au fost de atunci utilizate clinic ca agenţi presori şi în special pentru a produce contracţii uterine în timpul şi după naştere. Ulterior s-a constatat că extractele lobului posterior suprimă şi excreţia de apă şi controlează diureza în cazurile de diabet insipid. Cînd sînt administrate indivizilor normali, complet hidrataţi, astfel de extracte produc creşterea reabsorbirii de apă de către rinichi şi poate şi o creştere a excreţiei de clorură de sodiu. Ansa Henle este considerată ca sediu al acestei acţiuni [73]. Mecanismele prin care factorul antidiuretic influenţează funcţia renală şi apa din corp au fost discutate în capitolele al 39-lea şi al 40-lea.

Fracţionarea chimică a extractelor de lob posterior a fost efectuată prima dată de Kamm şi colab. în 1928 [39], cînd ei au reuşit să separe două fracţiuni conţinînd în mod principal factorul ocitocic şi respectiv factorul vasopresor. În această fracţionare, factorul antidiuretic însoţeşte substanţa vasopresoare. Ambele substanţe par să fie de natură polipeptidică. În 1950—1953, Du Vigneaud şi colab. au obţinut două substanţe distincte în formă pură, una din ele cu activitate ocitocică, iar cealaltă conţinînd agentul vasopresor şi antidiuretic. Într-o serie strălucită de investigaţii, aceşti cercetători au reuşit după aceea, nu numai să determine structurile acestor

substanţe, dar şi să le sintetizeze din aminoacizii lor constituenţi [20]. Ambele sînt peptide bazice conţinînd 8 aminoacizi într-o formă ciclică disulfidică. Vasopresina din hipofiza de bou are următoarea constituţie:



Vasopresina extrasă din hipofiza de porc diferă de această substanţă prin aceea că arginina este înlocuită cu lizină. Deşi structurile hormonilor de la alte mamifere nu au fost toate stabilite în detaliu, există motive să credem că majoritatea lor sînt identice cu structura vasopresinei de bou, prezentată mai sus. Ocitocina din hipofiza de bou (şi probabil şi cele de la alte specii) are o structură foarte asemănătoare, diferind numai prin doi aminoacizi:



Cei doi hormoni se suprapun într-o oarecare măsură şi ca activitate biologică [74]. În timp ce ocitocina pură are o activitate presoare sau antidiuretică foarte mică sau chiar nulă, hormonul vasopresor antidiuretic posedă aproximativ o zecime din efectul ocitocic prezentat de substanţa ocitocică primară.

În prezent, hormonului ocitocic purificat i se atribuie şi alte tipuri suplimentare de activitate biologică [74]. Această substanţă este factorul de „excreţie a laptelui" sau de „curgere a laptelui", factor ce este secretat în timpul lactaţiei şi care produce contracţia celulelor mioepiteliale ce înconjură alveolele glandei mamare. Factorul ocitocic poate de asemenea să producă o coborîre a presiunii sanguine; acest efect este accentuat la unele specii de păsări şi este adesea utilizat ca metodă a testării hormonului. Vasopresina prezintă ambele aceste activităţi aproximativ în proporţie cu activitatea ei ocitocică. S-a constatat că atît vasopresina, cît şi ocitocina reproduc efectele extractelor hipofizare în determinarea acţiunii de depunere a icrelor la peşti.

În afară de aceste polipeptide, s-a obţinut şi o altă substanţă din ţesutul de lob posterior şi anume o proteină care pare să fie pură şi care prezintă toate cele trei tipuri de activitate ale lobului posterior [38, 75]. Greutatea moleculară a acestei substanţe este de aproximativ 30 000, punctul ei izoelectric de 4,8 — este deci în mod evident o substanţă care diferă din punctul de vedere al proprietăţilor de substanţele mai puţin active descrise mai sus. Activităţile pe unitatea de greutate sînt mult mai puţin intense decît cele ale fracţiunilor mai mici, dar cele 3 tipuri de activitate se găsesc într-o proporţie constantă identică cu cea observată în glanda ca atare şi în preparatele obţinute în serie în timpul purificării proteinei. Nu se ştie încă dacă această proteină este numai un adsorbant accidental al moleculelor mai mici sau dacă ea este în realitate o formă normală a hormonului. Dacă această din urmă ipoteză ar fi adevărată, complexul ar trebui să fie secretat ca atare, sau ar putea funcţiona ca un agregat de depozitare, care a fost supus unei scindări intracelulare înaintea secretării unuia sau ambilor factori separabili.

Controlul secreţiei efectuat de neurohipofiză. Lucrările experimentale asupra rolului hormonal al neurohipofizei s-au ocupat în primul rînd

de factorul antidiuretic. Singurul efect considerabil al ablației hipofizei posterioare, fără lezarea hipotalamusului, este provocarea poliuriei. Se secretă constant un volum foarte mare de urină diluată. Ca o consecință apare și setea intensă iar ingerarea de apă crește (polidipsie). Corespondentul clinic al acestei stări, diabetul insipid, este de mult identificat, fiind diferențiat de diabetul zaharat (în care poliuria și glicozuria coexistă) de Krank în 1794. Singurele tulburări asociate, atribuite unei insuficiențe de lob posterior la mamifere, sînt dificultatea nașterii și dificultatea de lactație, dar aceste două constatări nu au fost constante.

Funcția neurohipofizară — cel puțin în ce privește secreția factorului antidiuretic — pare a fi în întregime sub control nervos. Trebuie să amintim că anumiți nuclei hipotalamici sînt strîns legați cu neurohipofiza prin tija hipofizară (fig. 585). Lucrările clasice ale lui Ranson și colegilor lui [24] au demonstrat că, dacă tija hipofizară este secționată sau dacă nucleii supraoptici sînt distruși, efectul asupra excretării apei ar fi identic ca în cazul extirpării neurohipofizei. În aceste condiții, neurohipofiza prezintă modificări atrofice și în mod evident ea nu funcționează de loc. Invers, dacă se extirpă lobul neural, se pot constata modificări degenerative în nucleii hipotalamici (nucleii supraoptici și paraventriculari), de unde vin nervii care se termină în hipofiza posterioară. În mod evident, funcțiunea antidiuretică a hipofizei posterioare este controlată prin căile nervoase hipotalamohipofizare. O substanță care se colorează selectiv prin metoda Gömöri, ca și cu reactivi care reacționează cu disulfizii, așa cum este cazul la hormonii lobului posterior, se găsește nu numai în hipofiza posterioară propriu-zisă, ci și de la un capăt la altul al fasciculelor hipotalamoneurohipofizare și în centrii hipotalamici corespunzători [1, 6, 46, 66]. Această substanță dispare din neurohipofiză, cînd animalul este supus deshidratării, și se reface prin hidratare intensă, sugerînd că granulele „neurosecretoare" sînt sau identice sau înrudite de aproape cu hormonul antidiuretic. Cînd fasciculele hipotalamohipofizare sînt secționate sau cînd se extirpă neurohipofiza, această substanță tinde să se acumuleze în capetele proximale ale neuronului secționat. De asemenea, cantități considerabile de substanță cu activitate de ADH * poate fi extrasă din hipotalamus [50, 53, 74]. Aceste observații și altele corelate arată că hormonii neurohipofizari se formează probabil în neuronii acestor căi, mai degrabă decît în glanda însăși. Totuși hormonii par să se depoziteze în lobul posterior și sînt probabil secretați la acest nivel.

Dovezi ulterioare asupra naturii endocrine a funcției lobului neural au fost obținute prin studierea factorilor care influențează secreția de apă efectuată de rinichi [41, 72, 73]. Cînd animalele normale sînt lipsite de apă, ele secretă doar un volum mic de urină concentrată. Animalele hipofizectomizate sau cele de la care s-a extirpat lobul neural (ori acesta a fost inactivat prin secționarea tijei sau prin leziuni la nivelul hipotalamusului) continuă să secrete urină în aceeași proporție ca și înainte, chiar dacă rezultă o deshidratare accentuată. Dacă clorura de sodiu este administrată animalelor normal hidratate, secreția de apă este întîrziată, dar, și în acest caz, animalele hipofizectomizate nu răspund. În mod evident, fie deshidratarea, fie ingestia de sare, care au ca rezultat o lipsă relativă de apă, produc o creștere a eliberării de hormon antidiuretic de către hipo-

* ADH = hormon antidiuretic *(N. trad.)*.

fiză şi, pe această cale, păstrarea apei. O substanţă cu proprietăţi antidiuretice a fost găsită în urina şobolanilor normali, dar nu s-a găsit în urina şobolanilor hipofizectomizaţi [3, 26].

Verney a arătat că volumul urinei este controlat de modificările concentraţiei osmotice a sîngelui [76]. Dacă în timpul diurezei apoase la animalele normale se injectează în artera carotidă o soluţie hipertonică de clorură de sodiu, dextroză sau zaharoză, se observă o diminuare promptă a vitezei de excreţie a apei. La mamiferele la care lobul neural este absent sau nu funcţionează, nu se produc astfel de modificări. O creştere de numai 2% a concentraţiei osmotice eficiente a plasmei este suficientă pentru a produce o creştere promptă a debitului de ADH şi o reducere concomitentă a fluxului urinar. Cînd concentraţia osmotică este diminuată, ca în ingerarea unui volum mai mare de apă, secreţia de ADH este suprimată ; dar este dificil de demonstrat aici efectele modificărilor mici de concentraţie, deoarece hormonul circulant trebuie să aibă timp să dispară, înainte ca dovezile reducerii activităţii ADH să poată deveni evidente. Verney a sugerat prezenţa în nucleii hipotalamici a unor „receptori osmotici", organe sensibile la diferenţele de concentraţie osmotică a lichidelor intra- şi extracelulare, care ar transmite stimuli la lobul neural pe calea fasciculelor supraopticohipofizare.

Secreţia de ADH pare să răspundă nu numai la modificările concentraţiei osmotice a plasmei, ci şi la un număr de alţi stimuli, care probabil, fie acţionează direct asupra centrilor hipotalamici, fie ajung la aceşti centri prin căile nervoase. După plasarea unor electrozi fini la nivelul lobului hipofizar neural al iepurelui, Harris a putut să stimuleze acest organ pe cale electrică prin influenţă de la distanţă la animalul intact neanesteziat [31]. În astfel de condiţii, stimulii slabi au produs inhibarea diurezei apei, o creştere a excreţiei de clorură şi o activitate accentuată a musculaturii uterine la iepurele pregătit prin tratament cu estrogeni. Nu s-a observat nici o modificare în presiunea sanguină. Aceasta a fost prima dovadă convingătoare pentru secretarea fiziologică a factorului ocitocic de către lobul neural.

Studiile minuţioase ale lui Verney au arătat că durerea sau chiar tulburările emoţionale relativ uşoare pot produce diminuarea fluxului urinar, probabil prin stimularea secreţiei de ADH [76]. La bolnavii care şi-au pierdut cunoştinţa dintr-o cauză oarecare, s-au găsit în urină cantităţi crescute de ADH activ. Numeroase medicamente au efecte similare ; printre acestea sînt acetilcolina, nicotina, morfina şi eterul. Pe de altă parte, alcoolul etilic inhibează puternic secretarea hormonului. Acest efect este în mod neîndoielnic responsabil de acţiunea diuretică binecunoscută a alcoolului.

O dovadă indirectă sugerează destul de puternic că sistemul producător de ADH poate să răspundă şi la modificările volumului sanguin efectiv, chiar atunci cînd modificările acestea nu sînt însoţite de variaţii în concentraţia osmotică. Acest studiu a fost bine rezumat de Strauss [72]. Orice expansiune mare sau bruscă a lichidului extracelular sau a volumului plasmatic, ca în cazul injecţiei cu lichide izotonice, este urmată de o creştere a fluxului urinar, care poate fi datorită inhibării secreţiei de ADH. Invers, reducerea volumului sanguin (ca în venesecţie, aplicarea de benzi compresive în jurul membrelor, sau chiar trecerea la o poziţie ortostatică pasivă) tinde să descrească fluxul urinar. S-a constatat că respiraţia la o presiune negativă are acelaşi efect ca mărirea volumului sanguin, şi

se produce astfel distensia atriului stîng [34a]. În consecinţă, se presupune că în aceste cazuri, stimulul nu modifică volumul sanguin însuşi, dar că produce modificări de presiune sau distensie undeva într-un loc al sistemului vascular toracic, probabil la nivelul inimii sau la nivelul venelor pulmonare [34a]. Impulsurile din această regiune vor influenţa activitatea sistemului hipotalamohipofizar şi vor inhiba secreţia de ADH.

Binecunoscutul răspuns diuretic la răcirea bruscă a pielii poate fi explicat în acelaşi mod, deoarece vasoconstricţia periferică, ca răspuns la frig, va avea ca rezultat o creştere relativă a volumului sanguin din vasele centrale.

Nu se ştie dacă neurohipofiza joacă vreun rol fiziologic important în reglarea presiunii sanguine. Deoarece activitatea antidiuretică şi activitatea vasopresoare par să fie proprietăţi ale aceleeaşi molecule, şi deoarece cantităţi mult mai mici de substanţă sînt necesare pentru a influenţa mai degrabă excreţia de apă decît pentru a mări presiunea sanguină, acţiunea vasopresoare poate să reprezinte efectul farmacologic al unor cantităţi excesive de factor antidiuretic.

BIBLIOGRAFIE

1. ADAMS C. W. M. şi SLOPER J. C. — *J. Endocr.*, 1956, *13* : 221.
2. ADROUNY G. A. şi RUSSEL J. A. — *Endocrinology*, 1956, *59* : 241.
3. AMES R. G., MOORE D. H. şi VAN DYKE H. B. — *Endocrinology*, 1950, *46* : 215.
4. ASCHNER B. — *Pflüg. Arch. ges. Physiol.*, 1912, *146* : 1.
5. ASTWOOD E. B. — *Hormon.*, 1955, *3* : 235.
6. BARRNETT R. J. — *Endocrinology*, 1954, *55* : 484.
7. BECK H., ASLING C. W., SIMPSON M. E., EVANS H. M. şi Li C. H. — *Amer. J. Anat.*, 1948, *82* : 203.
8. BENNETT L. L. şi EVANS H. M. — *Hormon.*, 1955, *3* : 235.
9. BEST C. H., CAMPBELL J., HAIST R. E. şi HAM A. W. — *J. Physiol.*, 1942, *101* : 17.
10. BILLENSTEIN D. C. şi LEVEQUE T. F. — *Endocrinology*, 1955, *56* : 704.
11. BODIAN D. — *Johns Hopk. Hosp. Bull.*, 1951, *89* : 354.
12. CAMPBELL J., CHAIKOFF L. şi DAVIDSON I. W. F. — *Endocrinology*, 1954, *54* : 48.
13. CAMPBELL J., DAVIDSON I. W. F., SNAIR W. D. şi LEI H. P. — *Endocrinology*, 1950, *46* : 273.
14. COOKE R. T. şi SHEEHAN H. L. — *Brit. med. J.*, 1950, *(1)* : 928.
15. COTES P. M., REID E. şi YOUNG F. G. — *Nature (Lond.)*, 1949, *164* : 209.
16. DEBODO R. A. şi ALTSZULER N. — *Vitam. & Horm.*, 1957, *15* : 205.
17. DEBODO R. C., KURTZ M., ANCOWITZ A. şi KIANG S. P. — *Amer. J. Physiol.*, 1950, *163* : 310.
18. DOHAN F. C., CHAMBERS A. H. şi FISH C. A. — *Endocrinology*, 1941, *28* : 566.
19. DOHAN F. C., FISH C. A. şi LUKENS F. D. W. — *Endocrinology*, 1941, *28* : 341.
20. DUVIGNEAUD V. — *Harvey Lect.*, 1954—5, *50* : 1.
21. EARTLY H. şi LEBLONDE C. P. — *Endocrinology*, 1954, *54* : 249.
22. ENGEL F. L. şi ENGEL M. G. — *Endocrinology*, 1958, *62* : 150.
23. EVANS H. M., MEYER K. şi SIMPSON M. E. — *Growth and gonad-stimulating hormone of the anterior hypophysis*, Berkeley, University of California Press, 1933.
24. FISHER C., INGRAM W. P. şi RANSON S. W. — *Arch. Neurol. Psychiat. (Chicago)*, 1935, *34* : 124.

25. GESCHWIND I. L., LI C. H. şi BARNALFI L. — *J. Amer. chem. Soc.*, 1957, *79* : 620 ; 1 003.
26. GILMAN A. şi GOODMAN L. — *J. Physiol.*, 1937, *90* : 113.
27. GORDAN G. S., BENNETT L. L., LI C. H. şi EVANS H. M. — *Endocrinology*, 1948, *42* : 153.
28. GREEN J. D. şi HARRIS G. W. — *J. Endocr.*, 1947, *5* : 136.
29. GREENBAUM A. L. şi YOUNG F. G. — *J. Endocr.*, 1953, *9* : 127.
30. GREER M. A. — *Recent Progr. Horm. Res.*, 1957, *13* : 67.
31. HARRIS G. W. — *Phil. Trans.*, 1947, *B232* : 385.
32. HARRIS G. W. — *Physiol. Rev.*, 1948, *28* : 139.
33. HARRIS G. W. — *Neural Control of the Pituitary Gland*, Baltimore, Williams & Wilkins Co., 1955.
34. HARRIS J. I. şi ROOS P. — *Biochem. J.*, 1959, *71* : 434 ; HARRIS J. I. — *ibidem*, 451.
34a. HENRY J. P. şi PEARCE J. W. — *J. Physiol.*, 1956, *131* : 572.
35. HOUSSAY B. A. — *New Engl. J. Med.*, 1936, *214* : 961.
36. HOUSSAY B. A. — *Endocrinology*, 1942, *30* : 884.
37. ILLINGWORTH B. A. şi RUSSELL J. A. — *Endocrinology*, 1951, *48* : 423.
38. IRVING G. W. Jr. şi DU VIGNEAUD V. — *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1943, *43* : 273.
39. KAMM O., ALDRICH T. B., GROTE I. W., ROWE L. W. şi BUGBEE E. P. — *J. Amer. chem. Soc.*, 1928, *50* : 573.
40. KENNEDEY G. C. şi PARROTT B. M. V. — *J. Endocr.*, 1958, *17* : 161.
41. KERRIGAN G. A., TALBOT N. B. şi CRAWFORD J. D. — *J. clin. Endocr.*, 1955, *15* : 265.
42. KNOBIL E. — *Recent Progr. Horm. Res.*, 1959, *15* : 1.
43. KNOBIL E., MORSE A., WOLF R. C. şi GREEP R. O. — *Endocrinology*, 1958, *62* : 348.
44. LEE M. O. şi AYRES G. B. — *Endocrinology*, 1936, *20* : 489.
45. LERNER A. B., SHIZUMI K. şi BUNDING I. — *J. clin. Endocr.*, 1954, *14* : 1 463.
46. LEVEQUE T. F. şi SCHARRER E. — *Endocrinology*, 1953, *52* : 436.
47. LI C. H. — *Advanc. Protein Chem.*, 1956, *11* : 101.
48. LI C. H. — *Advanc. Protein Chem.*, 1957, *12* : 270.
49. LI C. H., EVANS H. M. şi SIMPSON M. E. — *J. biol. Chem.*, 1945, *159* : 353.
50. LLOYD C. W. şi PIEROG S. — *Endocrinology*, 1955, *56* : 718.
51. LUKENS F. D. W. — *Amer. J. med. Sci.*, 1946, *212* : 229.
52. MARKS H. P. şi YOUNG F. G. — *J. Endocr.*, 1939, *1* : 470.
53. MELVILLE E. V. şi HARE K. — *Endocrinology*, 1945, *36* : 332.
54. MILMAN A. E., DeMOOR P. şi LUKENS F. D. W. — *Amer. J. Physiol.*, 1951, *166* : 354.
55. MILMAN A. E. şi RUSSELL J. A. — *Endocrinology*, 1950, *47* : 114.
56. MUNSON P. L. şi BRIGGS F. N. — *Recent Progr. Horm. Res.*, 1955, *11* : 83.
57. RABEN M. S. — *Recent Progr. Horm. Res.*, 1959, *15* : 71.
58. REID E. — *J. Endocr.*, 1952, *8* : 50—55 ; 1953, *9* : 210.
59. RICHARDSON K. C. şi YOUNG F. G. — *J. Physiol.*, 1937, *91* : 352.
60. RICHARDSON K. C. şi YOUNG F. G. — *Lancet*, 1938, *234* : 1 098.
61. RUSSEL J. A. — *Physiol. Rev.*, 1938, *18* : 1.
62. RUSSEL J. A. — *Fed. Proc.*, 1955, *14* : 696.
63. RUSSEL J. A. — *Amer. J. clin. Nutr.*, 1957, *5* : 404.
64. SALTER J. M. şi BEST C. H. — *Brit. med. J.*, 1953, *(2)* : 353 ; *Canad. J. Biochem. Physiol.*, 1957, *35* : 913.
65. SAYERS M. A., SAYERS G. şi WOODBURY L. A. — *Endocrinology*, 1948, *42* : 379.
66. SCHARRER E. şi SCHARRER B. — *Recent Progr. Horm. Res.*, 1954, *10* : 183.
67. SCOW R. O. — *Endocrinology*, 1952, *51* : 42.
68. SHEEHAN H. L. şi SUMMERS V. K. — *Quart. J. Med.*, 1949, N. S. *18* : 319.
69. SIMPSON M. E., ASLING C. W. şi EVANS H. M. — *Yale J. Biol. Med.*, 1950, *23* : 1.
70. SMITH P. E. — *Amer. J. Anat.*, 1930, *45* : 205.

71. SMITH R. W., GAEBLER O. H. şi LONG C. N. N. eds. — *The hypophyseal growth hormone. nature and actions,* New York, Blakiston Division, McGraw-Hill Co., 1955.
72. STRAUSS M. C. — *Body water in man,* Boston, Little, Brown and Co., 1957.
73. VAN DYKE H. B. — *Physiology and pharmacology of the pituitary body,* Chicago, University of Chicago Press, 1936, vol. 1, 1939, vol. 2.
74. VAN DYKE H. B., ADAMSONS R. Jr. şi ENGEL S. L. — *Recent Progr. Horm. Res.,* 1955, *11* : 1.
75. VAN DYKE H. B., CHOW B. F., GREEP R. O. şi ROTHEN A. — *J. Pharmachol.,* 1942, *74* : 190.
76. VERNEY E. B. — *Proc. roy. Soc.,* 1947, *B135* : 25.
77. WAGNER E. M. şi SCOW R. O. — *Endocrinology,* 1958, *61* : 419.
78. WILHELMI A. E., FISHMAN J. B. şi RUSSELL J. A. — *J. Biol. Chem.,* 1948, *176* : 735.
79. WISLOCKI G. B. — *Anat. Rec.,* 1937, *69* : 361.
80. WOLSTENHOLME G. E. W. ed. — *Ciba Foundation colloquia in endocrinology. Symposium on control of secretion by the anterior pituitary,* 1952, *4* : 87.
81. YOUNG F. G. — *Biochem. J.,* 1938, *32* : 513.
82. YOUNG F G. — *Biochem. J.,* 1945, *39* : 515.

Capitolul al 53-lea

Pancreasul

Jane A. Russell

Insulina

Diabetul aloxanic
Efectele carenței de insulină
Hiperglicemia
Diureza
Utilizarea scăzută a hidraților de carbon exogeni
Oxidarea hidraților de carbon
Depozitarea glucozei ca glicogen
Formarea de grăsimi din hidrații de carbon
Metabolismul grăsimilor și cetogeneza
Pierderea de azot
Gluconeogeneza
Rezumat
Efectele insulinei
Mecanismul de acțiune
Alte acțiuni ale insulinei
Hipoglicemia
Controlul secreției de insulină

Glucagonul (factorul hiperglicemiant, HGF)

Dintre toți hormonii, insulina din pancreas a fost cel mai mult studiată, atît din punct de vedere experimental, cît și clinic. Totuși, rolul ei exact în metabolismul intermediar este încă incomplet cunoscut. Mering și Minkowski, în 1889, au fost primii care au arătat că pancreasul mai are și alte funcțiuni decît cele digestive, atunci cînd ei au descoperit că pancreatectomia la cîine a fost urmată de excreție de zahăr în urină și de alte anomalii metabolice asemănătoare celor observate în diabetul zaharat. Acesta din urmă — o tulburare destul de frecventă la om — se caracterizează prin poliurie, glicozurie, cetonurie, slăbirea accentuată a corpului și moarte timpurie în stare de comă. Minkowski a arătat de asemenea că ligaturarea canalului pancreatic singură nu provoacă diabetul. Acest fapt, împreună cu observația din urmă, că instalarea diabetului la animalele depancreatizate ar putea fi întîrziată prin grefe subcutanate de țesut pancreatic, au sugerat pentru prima oară că pancreasul are atît o secreție internă, cît și una externă.

Prezența în pancreas a unor insule mici sau cuiburi de celule care diferă din punct de vedere histologic de țesutul acinos a fost observată de

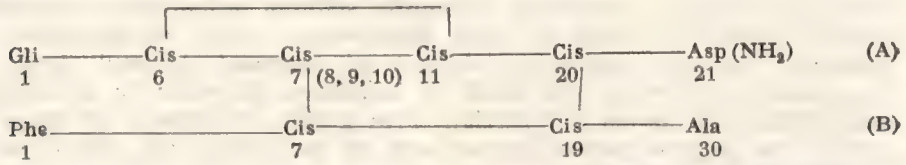
Langerhans în 1869. Aceste insule au fost descrise ca nefiind în legătură cu sistemul de canale în care curge secreţia externă a pancreasului. Cînd s-a constatat că insulele lui Langerhans rămîn în aparenţă normale după ligaturarea canalelor pancreatice, în timp ce ţesutul acinos se atrofiază, s-a considerat că insulele trebuie să fie sursa secreţiei interne, iar hormonului încă ipotetic i s-a dat numele de insulină.

Insulele pancreatice, deşi mici, sînt numeroase; volumul lor total atinge aproximativ 1—3% din cel al întregului pancreas. Insulele sînt compuse din cel puţin 2 feluri de celule, care diferă în ce priveşte proprietăţile de colorare a granulelor lor. Un tip de celule, mai mari dar mai puţin numeroase, a fost denumit celulele α. Celălalt tip, celulele β, este considerat acum ca fiind cel care secretă insulina. Acest lucru a fost sugerat de observaţiile făcute după pancreatectomia subtotală, cînd s-a observat că modificările degenerative din celulele β rămase şi diabetul zaharat s-au dezvoltat concomitent. Acest punct de vedere a fost bine confirmat de dezvoltarea unui diabet după distrugerea selectivă a celulelor β prin aloxan şi prin extracte de hipofiză anterioară (capitolul al 52-lea).

Insulina

Ca urmare a indicării existenţei unei secreţii interne a pancreasului, în primii ani ai acestui secol s-au făcut numeroase încercări pentru a prepara din ţesutul pancreatic o substanţă care să poată fi utilizată în tratamentul diabeticilor. Toate încercările de acest gen au eşuat, produsele fiind fie inactive, fie toxice, pînă la lucrările lui Banting şi Best în 1921 [4]. Crezînd că prezenţa enzimelor digestive pancreatice în extracte ar fi cauza inactivării lor, aceşti cercetători au extras ţesut pancreatic de la cîini, după ce s-a produs atrofia ţesutului acinos prin ligaturarea prealabilă a canalelor. S-a constatat că extractele astfel preparate fac să scadă nivelul zahărului din sînge şi prelungesc viaţa cîinilor diabetici. Mai tîrziu, Collip, colaborînd cu Banting şi Best, a preparat extracte active din pancreasul de bovine şi a dezvoltat metoda prin care insulina se prepară astăzi pe o scară vastă pentru uzul clinic.

Hormonul este o proteină şi a fost obţinut sub forme extrem de purificate, atît în cristale conţinînd cantităţi mici de zinc, cît şi în stare amorfă. Ordinea de distribuire a tuturor aminoacizilor din molecula de insulină este acum determinată [55]; insulina este prima proteină a cărei constituţie a fost stabilită în acest mod. Cea mai mică unitate activă constă din două lanţuri peptidice, unul (A) din 21 de aminoacizi şi celălalt (B) din 30 de aminoacizi, legate prin două punţi disulfidice de cistină. Formula poate fi schiţată după cum urmează:



Hormonii de la diverse specii au structuri identice cu excepţia unor diferenţe mici la nivelul celui de al doilea inel disulfidic (poziţiile 8—10)

din lanţul A. Hormonul este inactivat atunci cînd punţile disulfidice sînt rupte. El este de asemenea inactivat de enzimele digestive, de aceea trebuie să fie totdeauna administrat parenteral.

Cînd insulina este administrată animalelor, acţiunea ei are o durată destul de scurtă; scăderea caracteristică a nivelului zahărului din sînge este evidentă în cîteva minute, nivelul zahărului sanguin ajungînd la un minim de 1—2 ore şi revenind apoi treptat la normal. După cum se arată

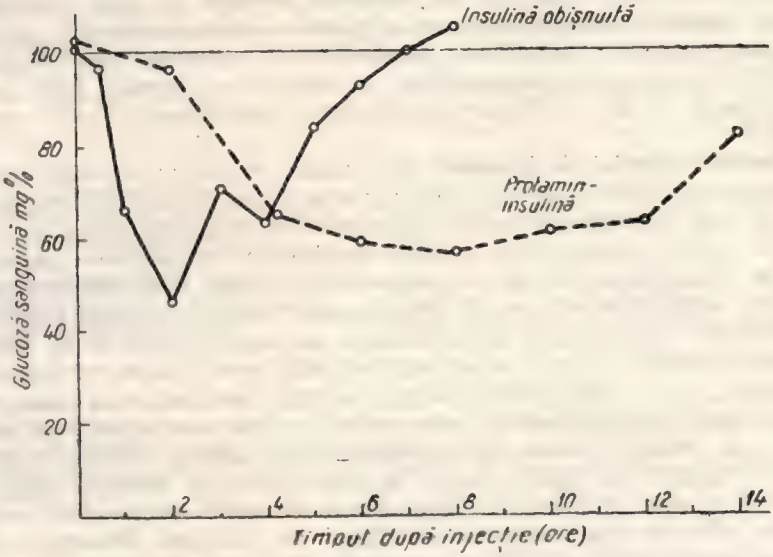


Fig. 589. — Efectele insulinei solubile şi protamininsulinei (ambele 1 unitate/kg) asupra glucozei sanguine a cîinelui normal. (După Kerr şi Best, *Amer. J. Med. Sci.*, 1937, *194*: 149).

în fig. 589, viteza de absorbţie la locul de injectare poate fi încetinită iar perioada de acţiune efectivă mult prelungită dacă insulina este amestecată înainte de injectare cu una din substanţele cu care formează complexe relativ insolubile. Dintre acestea, derivaţii proteinelor bazice, protamina şi globina sînt în mod obişnuit cele mai întrebuinţate în acest scop. Preparatele de insulină astfel modificate dau adesea posibilitatea ca diabeticii să fie trataţi în mod adecvat cu o singură injecţie de insulină pe zi. Hormonul este determinat biologic prin efectele sale asupra nivelului zahărului sanguin. La unele animale, cum este iepurele, el poate fi măsurat direct, iar la altele, la şoareci de exemplu, el poate fi determinat prin apariţia convulsiilor produse în condiţii standard.

Diabetul aloxanic *. O nouă metodă de producere a diabetului pancreatic

a fost introdusă în 1943 prin descoperirea că aloxanul NH-CO-NH-CO-CO-CO, exercită o acţiune necrotică selectivă specifică asupra celulelor β din insulele lui Langerhans [42]. După administrarea unei doze unice de aloxan (de ordinul de 50 mg/kg administrată i.v.), pot fi observate modificări

* A nu se confunda cu diabetul florizinic.

patologice în cîteva minute în celulele β, iar după cîteva zile aceste celule pot să fie dispărute complet. Gradul de lezare produs de o doză dată de aloxan variază considerabil, de la un efect puţin evident sau nul la distrugerea completă, aşa încît gravitatea stării diabetice obţinute la diferitele animale poate fi de orice grad. Pot să existe şi leziuni ale ficatului şi rinichiului dar, dacă nu sînt prea grave, aceste leziuni pot fi numai temporare. Efectele metabolice ale acestei distrugeri a celulelor β sînt similare efectelor pancreatectomiei parţiale sau complete aproape în toate privinţele, cu excepţia, desigur, că animalului nu-i lipseşte secreţia externă a pancreasului. Această metodă comodă de producere a diabetului este astăzi mult utilizată în cercetările experimentale, în special pe animale mici ca şobolani şi iepuri, la care ablaţia chirurgicală a pancreasului este extrem de dificilă.

Efectele carenţei de insulină. Majoritatea primelor cercetări de diabet experimental au fost făcute la cîini, iar descrierea clasică a diabetului pancreatic a fost dedusă din aceste cercetări. Observaţiile ulterioare făcute pe multe specii au prezentat variaţii cantitative considerabile între specii şi au dus la unele modificări ale primelor concepţii. Deşi diabetul pancreatic la cîini şi pisici este aproape întotdeauna fatal în cel mult cîteva săptămîni, caprele, oile, iepurii şi maimuţele au supravieţuit multe luni fără tratament. Zahărul sanguin al acestor animale este ridicat, în special cînd sînt hrănite, dar se pot observa uneori niveluri normale, sau chiar subnormale, pe nemîncate. Cetonuria, care este de obicei accentuată la porc, pisică şi om, poate fi slabă sau absentă la alte specii. Totuşi, chiar dacă diabetul acestora nu apare extrem de grav, astfel de animale depancreatizate pierd în mod obişnuit din greutate şi sucombă efectiv din cauza consecinţelor directe sau indirecte ale lipsei de insulină. Păsările tolerează de obicei pancreatectomia cu efecte puţin evidente, dar s-a comunicat că, la bufniţe, care sînt carnivore, se poate provoca un diabet grav. Trebuie să observăm că insulina nu este un *sine qua non* al utilizării hidraţilor de carbon cum se credea odată, dar, în schimb, ca şi alţi hormoni, ea trebuie să deservească o funcţie de reglare.

Tulburările de metabolism care apar în absenţa insulinei sînt puse în evidenţă în modurile următoare :

Hiperglicemia. Un nivel anormal de înalt al zahărului sanguin este tipic pentru o carenţă de insulină. Hiperglicemia este mai accentuată în perioadele cînd aportul alimentar este normal, dar de obicei ea persistă mai mult sau mai puţin şi în perioadele de nemîncare. Glicozuria se constată în mod obişnuit (vezi capitolul al 39-lea).

Diureza. După cum s-a discutat în capitolul al 39-lea, volumul urinar reprezintă de mai multe ori valoarea celui normal ; pentru a face faţă cantităţilor de glucoză excretate, este necesar un volum destul de mare de apă. Se excretă şi cantităţi mari de clorură de sodiu. Rezultă setea, polidipsia şi tendinţă la deshidratare. Datele din tabelul 44, comunicate de Atchley şi colab. [2] indică valorile pierderilor de glucoză, apă şi săruri observate la subiecţii diabetici umani cărora li s-au dat cantităţi constante de lichide şi hrană. Chiar cînd acidoza nu a fost prezentă (cazul al 2-lea), sodiul şi clorurile au fost eliminate în cantităţi echivalente cu 200—300 ml de lichid extracelular pe zi. Pierderile continue de săruri în asemenea cantităţi trebuie să ducă în mod efectiv la o reducere a volumului de lichid extracelular pînă la o proporţie critică.

Utilizarea scăzută a hidraţilor de carbon exogeni. Viteza cu care se utilizează hidraţii de carbon exogeni trebuie să fie redusă în diabetul zaharat, deoarece glucoza administrată nu este decît în mod lent deplasată din sînge (fig. 590), iar echivalentul unei părţi considerabile sau al întregii cantităţi de hidraţi de carbon ingeraţi poate fi excretat prin urină. Deficienţa realmente responsabilă de aceste efecte a fost

Tabelul 44

Excreţia glucozei, azotului şi mineralelor în diabetul zaharat*

Volumul urinar	ml	Glucoză g	Corpi cetogeni g	Azot (total) g	Minerale		
					Na mEq	K mEq	Cl mEq
Cazul 1							
Controlat cu insulină (12 zile)	1 209	0	0,1	11,8	89	58	83
Fără insulină (acidoză gravă) (4 zile)	2 621	150	17,7	18,7	174	152	131
Recuperare cu insulină (5 zile)	1 020	0	0,3	11,4	66	8	89
Cazul al 2-lea							
Controlat cu insulină (16 zile)	1 536	0	0,0	14,4	85	67	88
Fără insulină (acidoză redusă) (11 zile)	2 004	125	0,5	18,3	121	81	108
Recuperare cu insulină (4 zile)	1 010	0	0,2	13,5	35	46	32

* Valorile medii zilnice ale excreţiei urinare la doi bolnavi în perioade succesive, cu şi fără insulină. Cantităţi constante de alimente şi apă au fost administrate zilnic în timpul întregii perioade de studiu : cazul 1 : 125 g hidraţi de carbon, 140 g grăsimi, 75 g proteine ; cazul al 2-lea : 165 g hidraţi de carbon, 155 g grăsimi, 87 g proteine (După Atchley şi colab., *J. clin. Invest.*, 1933, 12 : 297).

foarte mult dezbătută. Unii au susţinut că utilizarea hidraţilor de carbon este de fapt relativ normală la diabetici, deşi ea are loc la un nivel mai înalt al zahărului sanguin, iar hiperglicemia este doar rezultatul unei gluconeogeneze excesive. Deci glicozuria se produce în mod simplu prin exces [60]. Această concepţie nu concordă cu observaţii, cum sînt cele din fig. 590 asupra toleranţei la glucoză. Aceste date arată că excesul de glucoză care rămîne în sîngele bolnavilor de diabet este cu mult mai mare la toate nivelurile zahărului sanguin decît la persoanele normale. Mai mult încă, toleranţa la glucoză este redusă la subiecţii cu diabet uşor chiar cînd nivelul postabsorbtiv al glucozei sanguine este normal. De asemenea s-a arătat că toleranţa la glucoză a animalelor eviscerate este mult redusă şi că la astfel de preparate insulina în doze mici restabileşte utilizarea glucozei sanguine la valoarea normală sau peste valoarea normală. Pe de altă parte, motivul reducerii absorbţiei hidraţilor de carbon exogeni în absenţa insulinei nu este clar. După cum se va discuta mai jos, toate cele 3 căi majore de utilizare a hidraţilor de carbon : oxidarea, depozitarea de glicogen şi formarea de grăsimi au fost propuse ca sediu al defecţiunii.

Deşi animalul diabetic nu utilizează într-un mod normal hidraţii de carbon administraţi, aceasta nu înseamnă că diabeticul este complet incapabil să utilizeze hidraţii de carbon. De fapt, la animalele depancreatizate şi hepatectomizate, cărora nu li s-a administrat glucoză, zahărul sanguin scade aproape la fel de repede ca atunci cînd pancreasul este prezent. O parte importantă din glucoza astfel utilizată, probabil că este solicitată de metabolismul creierului şi ţesutului nervos, care continuă să utilizeze hi-

draţii de carbon ca principalul lor substrat, totdeauna chiar şi în completa absenţă a insulinei. O altă fracţiune poate fi utilizată de muşchi, inclusiv de cord, căci în decursul contracţiei musculare, absorbţia glucozei din sînge este crescută, indiferent dacă insulina este sau nu prezentă. Astfel, ţesuturile animalului diabetic sau eviscerat trebuie să fie capabile să uti-

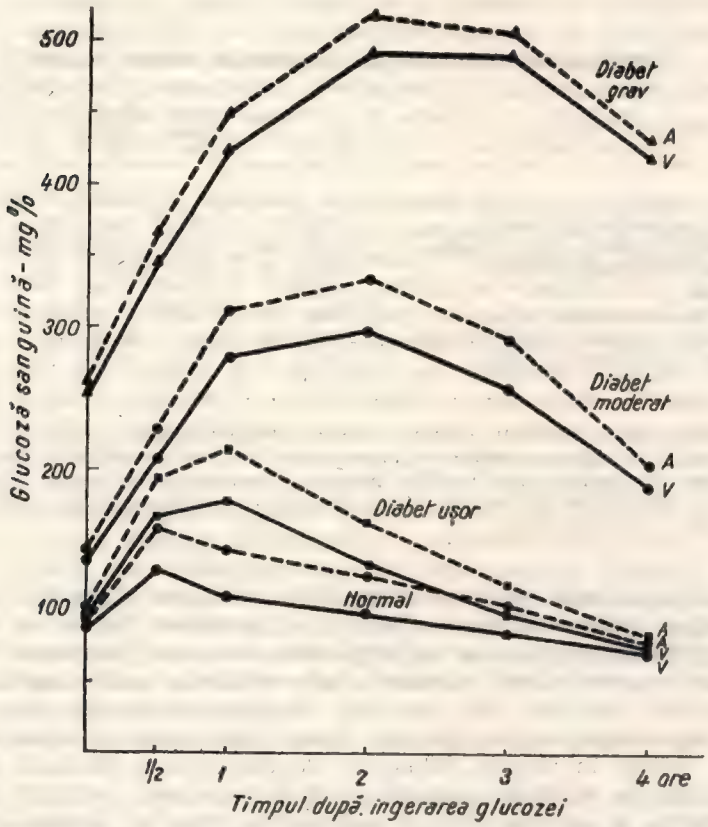


Fig. 590. — Curbele arteriale şi venoase de toleranţă la glucoză la subiecţii normali şi diabetici. Curbele compuse de la 44 de subiecţi normali, 48 de bolnavi cu diabet uşor, 19 cu diabet de gravitate medie şi 9 cu diabet grav. (După Somogyi, date nepublicate, şi Somogyi, *J. Biol. Chem.*, 1948, *174*: 189).

lizeze o parte din hidraţii de carbon în orice condiţii. Totuşi trebuie să amintim că, în starea de nemîncare, proporţia utilizării hidraţilor de carbon este mică la subiecţii normali, debitul de glucoză din ficat şi utilizarea ei periferică nereprezentînd mai mult de $^1/_4$ din valoarea metabolică totală [20, 28]. Deci diferenţele în această privinţă între subiecţii normali şi diabetici pot fi minime în starea de nemîncare. În studiile mecanismelor patologice în diabet, discutate mai jos, acest fapt nu a fost totdeauna luat în consideraţie.

Oxidarea hidraților de carbon. Singurul indicator al oxidării hidraților de carbon ușor accesibil pînă în anii trecuți a fost cîtul respirator (R.Q.). Acest raport este foarte scăzut în diabet (adesea sub 0,7 în starea de nemîncare), și el crește cînd aportul de glucoză este normal. Totuși, cîtul respirator este rezultanta unui mare număr de procese — după cum s-a semnalat adesea — valoarea mică se poate datori atît unei creșteri a cetogenezei sau a gluconeogenezei, ca și unei formări diminuate de grăsimi sau unei reduceri a oxidării hidraților de carbon. Utilizarea glucozei radioactive ca indicator ne permite acum o măsură mai directă a proporției oxidării glucozei în diabet, dar interpretarea datelor obținute pe această cale este dificilă din punct de vedere tehnic [3]. Cînd s-au administrat cantități de glucoză radioactivă indicatoare cîinilor diabetici în starea postabsorbtivă, producerea bioxidului de carbon marcat este diminuată aproximativ la $^1/_2$ [3, 22]. Am putea să ne așteptăm ca diferențe mai accentuate ale proporției oxidării să se producă în condițiile de încărcare cu glucoză, dar se pare că nu s-a studiat ce se întîmplă cu cantitățile mai mari de glucoză izotopică în aceste condiții.

Depozitarea glucozei ca glicogen. Acest proces nu a fost suficient studiat la animalele diabetice pentru a se putea spune dacă are o viteză mai lentă decît la animalele normale. Descrierea clasică atît a diabetului zaharat experimental, cît și a diabetului zaharat clinic include afirmația că ficatul conține puțin glicogen sau deloc. Totuși datele mai vechi au fost obținute înainte ca să se fi apreciat anumite dificultăți tehnice ale evaluării glicogenului din țesuturi și, în plus, ele s-au referit rareori la studiile de control făcute pe animale cu stări similare de nutriție. Mai recent s-a observat în mod uniform că șobolanii și iepurii cu diabet aloxanic au niveluri normale de glicogen hepatic cînd sînt alimentați și pot avea chiar cantități de glicogen hepatic mai mari decît cele constatate la animalele martore în starea de nemîncare [46, 75]. La subiecții umani cu diabet și la pisici și cîini depancreatizați în condiții standard, glicogenul hepatic poate fi normal sau doar moderat scăzut, iar glicogenul muscular este practic normal [10, 32, 34, 41]. Rezultă deci că insulina nu este un determinant decisiv al cantității de glicogen din țesuturi. Totuși *viteza* sintezei glicogenului poate fi subnormală. S-a arătat că resintetizarea glicogenului din mușchi în timpul recuperării după efectuarea travaliului este, în oarecare măsură, mai lentă la animalele depancreatizate [41]. De asemenea, după ingerarea de glucoză, depozitarea glicogenului nu se produce în diafragmul șobolanilor cu diabet aloxanic, deși în mod normal se observă că, în acest organ, conținutul de glicogen se mărește de cîteva ori.

Glicogenul din mușchiul cardiac este aproape totdeauna cu foarte mult deasupra nivelului normal la animalele diabetice. Aceasta ar putea fi rezultatul unei absorbții crescute de glucoză din cauza activității continue a acestui organ în prezența unor niveluri înalte de glucoză sanguină, sau ar putea fi verosimil corelată cu acțiunea hormonului de creștere asupra glicogenului cardiac (capitolul al 52-lea).

Formarea de grăsimi din hidrații de carbon. Acest proces, care reprezintă o cale importantă în metabolismul hidraților de carbon la animalele normale, este foarte lent în absența insulinei. Acest fenomen se evidențiază clar prin modificările absorbirii deuteriului (hidrogen izotopic — H^2) în

glicogenul şi în grăsimile din corpul şobolanilor cărora li s-a administrat apă grea (tabelul 45).

În aceste condiţii, concentraţiile deuteriului în aceste substanţe indică valorile relative de substituire a lor printr-un material nou format din mo-

Tabelul 45

Formarea glicogenului şi grăsimilor la şobolanii normali şi la şobolanii cu diabet aloxanic hrăniţi cu un regim bogat în hidraţi de carbon*

	*Concentraţia finală a D*** (în procente de D din apa din corp)*				*Cantităţi nou sintetizate (în g/zi/animal)*	
	Glicogen hepatic	Glicogen de la cadavre	Grăsimi hepatice	Grăsimile de la cadavre	Glicogen	Grăsimi
Şobolani normali	23	9	22	10	0,5	1,9
Şobolani diabetici	43	22	9	9***	1,4	0,1

* Apa care conţine deuteriu (D) a fost administrată cu 56 de ore înainte ca ţesuturile să fie prelevate pentru analiză, iar concentraţia în deuteriu a apei din corp a fost menţinută constantă în timpul acestui interval.

** Indică valorile relative ale formării *noi* de substanţe marcate.

*** Cantitatea totală de grăsime a fost aici foarte mică.

(După Stetten şi Boxer, *J. biol. Chem.*, 1944, 156 : 271)

lecule mai mici *, aşa ca intermediarii din catabolismul hidraţilor de carbon. Deoarece animalele au fost hrănite cu un regim lipsit de grăsimi, viteza sintezei grăsimilor (din hidraţii de carbon) este indicată. În extrema dreaptă a tabelului 45 sînt date cantităţile reale de grăsime şi glicogen formate, calculate din valorile de substituire şi din cantităţile totale ale acestor substanţe în corp. Aceste date arată că şobolanii diabetici au sintetizat doar o mică fracţiune de grăsimi în comparaţie cu animalele normale în aceleaşi condiţii. Concluzii similare pot fi trase din observaţiile făcute pe secţiunile de ficat prelevate de la animalele diabetice, unde s-a constatat că formarea de acizi graşi din glucoză marcată cu C^{14} este aproape complet abolită [5, 12, 16]. Interpretarea acestor din urmă experienţe este complicată, deoarece oxidarea grăsimilor este mult accelerată în ficatul animalelor diabetice; în acest caz, apariţia izotopilor în grăsimi poate fi redusă din cauză că produşii intermediari între acetil-CoA şi acizii graşi sînt „roşi" din sistem de procesul catabolic, mai degrabă decît datorită vreunei defecţiuni specifice a transformării glucozei în acizi graşi.

Metabolismul grăsimilor şi cetogeneza. Viteza catabolismului grăsimilor este mult crescută la animalele diabetice, deoarece majoritatea energiei lor trebuie să provină din această sursă. Concomitent, concentraţia de corpi cetonici (acidul acetilacetic şi acidul β-hidroxibu-

* În hidraţii de carbon şi grăsimi, atomii de hidrogen legaţi direct la atomii de carbon nu se schimbă spontan cu cei ai apei din corp. Totuşi, în timpul noii formări de glucoză şi grăsimi din moleculele mai mici, atomii de hidrogen absorbiţi din apa corporală marcată cu deuteriu se unesc cu atomii de carbon şi rămîn în moleculele de hidraţi de carbon sau de grăsime în cursul vieţii lor în corp.

tiric) din sînge este ridicată şi aceste substanţe sînt adesea excretate prin urină în cantităţi considerabile (tabelul 44). După cum se ştie bine astăzi, cetogeneza poate fi considerată ca o parte normală a procesului metabolismului grăsimilor cînd acest metabolism se desfăşoară cu o viteză mare iar corpii cetonici, eliberaţi de ficat, sînt prompt utilizaţi de alte ţesuturi ca sursă de energie. La diabetici, ca şi într-o măsură la indivizii normali *à jeun*, viteza producerii acestor intermediari poate fi atît de mare încît să depăşească viteza de utilizare, şi astfel ei pot să se acumuleze în sînge şi să fie excretaţi parţial [61, 62]*. Creşterea lipidelor sanguine, realizînd uneori un aspect lăptos al serului şi mobilizarea intensificată a grăsimilor spre ficat, sînt considerate ca alte dovezi că grăsimea este utilizată în cantităţi mari. Nu s-a găsit încă nici o dovadă care să indice efectele directe ale insulinei sau al absenţei ei asupra catabolismului grăsimilor ; mai degrabă se crede că accentuarea catabolismului grăsimilor observată în diabet se datoreşte indirect reducerii utilizării hidraţilor de carbon.

Corpii cetonici — sub formă de acizi — sînt imediat neutralizaţi de tampoanele din lichidele tisulare şi sînge şi sînt excretaţi mai ales ca săruri de sodiu şi potasiu. În tabelul 44, comparaţia datelor obţinute la doi bolnavi de diabet indică marea pierdere suplimentară de baze care s-a produs cînd cetoza a fost accentuată. Pierderea de baze, dacă continuă un timp îndelungat, duce la o acidoză latentă sau reală. Aceasta, împreună cu pierderea de săruri şi cu anhidremia rezultînd din diureză pot produce o stare asemănătoare cu starea de şoc, comă şi moarte. Pentru menţinerea vieţii la animalul diabetic, gradul de cetoză produsă reprezintă factorul cel mai hotărîtor.

Deoarece cantitatea de corpi cetonici excretaţi depinde de valorile relative ale producerii şi utilizării lor, gradul de cetoză observată în absenţa insulinei variază larg. Acest lucru este valabil chiar la animalele din aceeaşi specie, deoarece atît formarea, cît şi oxidarea corpilor cetonici pot fi influenţate de numeroşi factori, cum sînt compoziţia regimului alimentar, starea de nutriţie, activitatea altor organe endocrine, sau prezenţa unei infecţii. Diferenţele considerabile dintre specii în perioada de supravieţuire fără insulină sînt în parte fără îndoială diferenţele de sensibilitate la cetoză.

Pierderea de azot. Retenţia de azot sub formă de proteine în ţesuturi apare ca fiind defectuoasă la diabetici. La animalul *à jeun* depancreatizat s-au indicat valori mult crescute ale excreţiei de azot, cel puţin în perioada imediat după operaţie — şi chiar la animalul bine hrănit se observă o balanţă azotată negativă cînd aportul de insulină este redus [14]. Un nou exemplu se vede din datele înregistrate de la bolnavii diabetici, comunicate în tabelul 44. În timpul perioadelor de control cu insulină, bolnavii excretau cantităţi de azot egale cu cele ingerate dar cînd terapia cu insulină a fost sistată, ei au început imediat să piardă azot. Valoarea balanţei azotate negative a fost la primul caz de aproximativ 8 g (măsurînd azotul din materiile fecale), iar la celălalt 4 g/zi. O pierdere de azot corporal atît de mare, corespunzînd la 25—50 g proteine/zi, nu ar putea fi suportată mai multe săptămîni fără periclitarea gravă a funcţionării siste-

* Stadie [61] a calculat din datele existente în literatură că un om diabetic în repaus poate utiliza 2,5 g grăsime/kilocorp/zi (1 600 calorii/zi la un om de 70 kg) fără cetonurie. La valori mai mari ale catabolismului grăsimilor, echivalentul unei 1/3 din exces se excretă sub formă de corpi cetonici.

melor de enzime tisulare. Nu se ştie dacă insulina are un rol direct în cruţarea proteinelor corpului. Din faptul că animalele florizinizate prezintă o creştere a catabolismului proteic, cel puţin tot atît de mare ca şi cea observată la animalele depancreatizate, s-a considerat ca probabil că pierderea de azot poate fi o consecinţă indirectă a utilizării diminuate a hidraţilor de carbon. Totuşi este posibil ca insulina să intervină în metabolismul proteinelor într-un alt mod, mai direct.

Gluconeogeneza. Deoarece glucoza poate continua să fie excretată de animalele diabetice chiar cînd sînt supuse inaniţiei pe perioade prelungite, s-a considerat că viteza neoformării hidraţilor de carbon din surse neglucidice trebuie să fie crescută în absenţa insulinei. Gluconeogeneza are loc în mod sigur la subiecţii diabetici, dar există controverse, dacă ea se produce în proporţie cu mult peste normal. Crandall şi Lipscomb [20], care au utilizat tehnica angiostomiei pentru a determina direct viteza de eliberare a glucozei din ficatul cîinelui diabetic, nu au putut găsi nici o dovadă că gluconeogeneza este crescută. Pe de altă parte, o tehnică oarecum similară aplicată subiecţilor diabetici umani a indicat o creştere care a fost aproximativ proporţională cu cea a catabolismului azotului [9]. La şobolanii cu diabet aloxanic sau florizinic, cărora li s-a administrat intravenos glucoză — C [14], Stettin şi alţii [66, 72] au observat o creştere moderată a vitezei de diluţie a compusului cuprinzînd glucoză nemarcată, adică hidraţi de carbon nou formaţi. Din aceste date reiese că, deşi viteza gluconeogenezei poate fi ceva mai mare decît normalul la diabetici, ea nu poate fi crescută excesiv.

Sursa principală de hidraţi de carbon excretaţi la animalele diabetice *à jeun* o constituie probabil proteinele. Raportul dintre cantităţile de glucoză şi azot excretate zilnic de un animal diabetic *à jeun* este de obicei de aproximativ 2—3, rareori depăşind 4; aceste valori pentru raportul D/N indică o excreţie de glucoză care conţine un echivalent de 25—50% din carbonul proteinelor metabolizate în timpul perioadei respective.*

Cunoscînd conţinutul în aminoacizi glicoformatori din majoritatea proteinelor, nu este nici un argument pentru a considera ca sursă a glucozei excretate alt material decît proteinele. Această afirmaţie este susţinută ulterior de clasica observaţie că, atunci cînd animalele diabetice sînt hrănite numai cu carne, raportul glucoză urinară/azot este exact de aceeaşi mărime cu raportul corespunzător constatat la animalele *à jeun*. În consecinţă, orice creştere a vitezei gluconeogenezei este probabil rezultatul unor valori crescute ale catabolismului proteic.

Rezumat. Principalul rezultat al carenţei de insulină este diminuarea utilizării hidraţilor de carbon în scopuri oxidative şi pentru formarea de grăsimi, şi poate şi pentru depozitarea glicogenului. O proporţie consi-

---

* Majoritatea proteinelor animale conţin aproximativ 3,3 g de carbon/g azot. Dacă tot carbonul din proteine ar fi transformat în glucoză (sau dacă s-ar economisi carbon echivalent din combustiune), atunci pentru fiecare g de azot s-ar putea forma $3,3 \times 180/72$ sau 8,3 g glucoză. Deci raportul clasic D/N maxim de 3,5, observat în diabetul florizinic, reprezintă transformarea în glucoză a 3,5/8,3 g (sau 42%) carbon din proteine metabolizate.

Acelaşi raport D/N indică şi excreţia de glucoză egală în greutate cu 3,5/6,2 (sau 56%) proteine metabolizate. Aceasta se interpretează adesea ca transformarea a 56% din proteine în hidraţi de carbon; dar concluzia este incorectă, deoarece o cantitate mare din O_2 suplimentar este adăugată scheletelor carbonice la formarea hidraţilor de carbon din aminoacizi.

derabilă a hidraţilor de carbon disponibili poate, deci, să se piardă din corp prin excreţie. Ca rezultat al acestui deficit, grăsimile corpului şi, în oarecare măsură, proteinele sînt utilizate în cantităţi crescute, iar cea mai mare parte a acestora poate să se piardă de asemenea prin urină sub forma de cetone şi ca glucoză.

În aceste condiţii, catabolismul grăsimilor poate fi foarte accentuat. Se poate calcula din datele tabelului 44 că aceşti subiecţi diabetici, dacă nu li se dă insulină, trebuie să ardă aproximativ 200 g grăsimi/zi. Din grăsimile consumate, numai o mică fracţiune (5—10%) poate fi solicitată de excreţia corpilor cetonici, chiar în cetoza severă; dar această limită îngustă între producerea şi utilizarea corpilor cetonici este desigur de cea mai mare importanţă, cu privire la echilibrul acidobazic. Dacă aportul alimentar nu este considerabil crescut, grăsimea din corp trebuie să fie utilizată în locul glucozei excretate, şi ea nu va putea fi readusă la valori normale prin sinteză din hidraţi de carbon. Deci pierderea grăsimilor din corp este un fenomen obişnuit în diabetul grav; aici, în cele două cazuri, deficitul trebuie să fie de cel puţin 60—80 g/zi. În mod similar, în ce priveşte proteinele, cantităţile de glucoză rezultată, care sînt pierdute prin excreţie, nu pot reprezenta decît o mică proporţie din schimbul energetic total, dar creşterea relativă a catabolismului azotului poate fi foarte mare. La cele două cazuri prezentate în tabelul 44, excreţia de azot a depăşit aportul cu 30% şi respectiv 50%. În mod evident, asemenea pierderi de grăsimi şi proteine pot deveni cu timpul extrem de serioase. În absenţa insulinei, economia corpului se aseamănă ca efecte cu cea determinată de inaniţia cronică. Animalul diabetic, chiar dacă nu prezintă crize acidozice, poate sucomba eventual ca urmare a pierderilor din ţesuturile corpului.

Efectele insulinei. Administrarea de insulină la animalul diabetic inversează toate modificările metabolice descrise mai sus. La animalele normale sau diabetice, efectul cel mai izbitor al insulinei este producerea unei coborîri imediate a nivelului zahărului sanguin. Aceasta are loc la animalele eviscerate cel puţin tot atît de rapid ca la cele intacte, aşa încît acţiunea primară a insulinei trebuie să se exercite mai ales asupra unor faze ale absorbţiei sau utilizării glucozei de către ţesuturile periferice, mai degrabă decît asupra aprovizionării cu glucoză de către ficat. Acţiunea insulinei asupra absorbţiei de glucoză este uşor de demonstrat şi în ţesuturile izolate (diafragma şi alţi muşchi, şi ţesutul adipos) *in vitro* [36, 63]. Soarta glucozei deplasată din sînge sub influenţa insulinei este foarte diferită. O mare parte din ea este depozitată în muşchi ca glicogen. Acest lucru a fost arătat pentru prima oară la pisici eviscerate, de Best şi colab. în 1922; acest fenomen s-a constatat în mod consecvent la toate cazurile la care cantitatea de glucoză disponibilă a fost suficientă pentru a permite o acumulare de glicogen. Depozitarea de glicogen se produce rapid în muşchiul izolat *in vitro*, cînd insulina este prezentă în mediu. Acest lucru a fost demonstrat prima oară de Gemmill şi colab. în 1941—42, şi de atunci a fost observat în mod repetat de numeroşi cercetători [36, 63].

O altă parte considerabilă din glucoză trebuie să fie transformată în forme neglucidice, deoarece dispariţia hidraţilor de carbon a fost bine demonstrată prin analizarea întregului corp al şoarecilor intacţi cărora li s-a administrat insulină [18, 70]. Creşterea cîtului respirator, care se produce cînd insulina şi glucoza sînt administrate împreună, corespunde unei creşteri, fie a oxidării glucozei, fie transformării ei în grăsime. O creştere a debitului

de bioxid de carbon radioactiv din glucoza marcată cu C^{14} sub influența insulinei a fost observată de Feller și colab. la cîinii diabetici și de Wick și colab. la iepurii eviscerați, acești autori arătînd că oxidarea hidraților de carbon este crescută [22, 73]. La iepurii normali, cărora li s-a administrat apă marcată cu deuteriu, Stettin și colab. au demonstrat că insulina a accelerat mult incorporarea deuteriului, atît în ficat, cît și în grăsimile corpului, indicînd o sinteză crescută de grăsimi din hidrații de carbon alimentari [65]. O creștere accentuată dar temporară a conținutului de glicogen din țesutul adipos este produsă de insulină atît *in vivo*, cît și *in vitro*; acest lucru este interpretat ca rezultatul unei absorbții crescute de glucoză înaintea transformării hidraților de carbon în grăsimi. S-a semnalat o hipertrofie considerabilă a țesutului adipos după o injecție locală cu insulină [51], iar recent s-a demonstrat în mod clar o creștere a vitezei de formare a grăsimilor din glucoză radioactivă în țesutul adipos *in vitro* [74]. Deci, trebuie să conchidem, că, direct sau indirect, insulina mărește transferul de glucoză prin toate căile ei majore de acțiune.

Mecanismul de acțiune. Momentul exact în care insulina intervine în metabolismul hidraților de carbon este încă controversat. Nu s-a produs încă nici o dovadă că insulina influențează direct vreuna din etapele sistemului glicolitic sau ale ciclului acidului citric. Din cauză că insulina mărește în mod neîndoielnic depozitarea de glicogen, ca și toate celelalte posibilități de transformare a hidraților de carbon, orice concepție unitară asupra acțiunii insulinei cere ca hormonul să influențeze stadiile inițiale ale metabolismului hidraților de carbon care sînt comune tuturor căilor. În mare măsură pe baza acestui argument destul de indirect, s-a presupus mai de mult că insulina trebuie să acționeze în primul stadiu al utilizării glucozei, fosforilarea glucozei în glucozo-6-fosfat de către hexokinază și ATP (adenozintrifosfat). Singura dovadă directă care favorizează această ipoteză a fost prezentată în 1947 și 1948 de Cori și colab. [17, 19]. Utilizînd extracte musculare acelulare de la șobolanii diabetici sau extracte de țesut cerebral normal, acești cercetători au semnalat că insulina ar determina abolirea obișnuitei deficiențe din acțiunea sistemului enzimatic hexokinazic. Acest efect a fost atribuit nu activării directe a enzimei de către insulină, ci mai degrabă unei diminuări a inhibiției prin factorii din cortexul suprarenal și din hipofiza anterioară, care sînt de asemenea prezenți în sistem. Alți cercetători nu au putut să confirme existența acestui fenomen [63, 64].

În ultimii ani a fost susținută o ipoteză alternativă — că insulina mărește intensitatea transportului sau pătrunderii glucozei în celule mai înainte ca glucoza să fie fosforilată [39, 40, 53]. Levine și colab., folosind animale eviscerate, au arătat pentru prima dată că insulina mărește mult volumul distribuției în corp a diferitelor zaharuri care nu au fost supuse fosforilării și care au fost doar slab metabolizate, sau de loc, în aceste preparate [39, 40]. Zaharurile afectate au fost: D-galactoza, D-xiloza și L-arabinoza, toate avînd la primii 3 atomi de carbon aceeași configurație ca și D-glucoza dar distribuția unor alte tipuri de hexoze și pentoze nu a fost influențată. Aceste date au arătat că acțiunea insulinei nu este corelată cu sistemul hexokinazic; în schimb, insulina acționează asupra pătrunderii în celule a zaharurilor care au o configurație specifică asemănătoare cu a glucozei. Efecte similare cu cele ale insulinei s-au demonstrat recent în diferite condiții și în diferite țesuturi, inclusiv diafragma, mușchiul scheletic și corpul izolat, dar nu și în ficat, creier sau eritrocite.

Glucoza însăşi este aşa de rapid metabolizată, încît totdeauna se găseşte foarte puţină în stare liberă în interiorul celulelor din majoritatea organelor. În consecinţă a fost greu de obţinut o dovadă directă de acţiune a insulinei asupra penetraţiei glucozei, ca glucoză distinctă de încorporare ei ulterioară în hexozofosfat şi în alte forme. Totuşi, Ross [53] a arătat că insulina măreşte viteza transportului de glucoză prin corpul ciliar în umoarea apoasă a ochiului sau în cristalinul iepurelui. Park şi colab. [47, 48, 49] au demonstrat acumularea intracelulară de glucoză în numeroase ţesuturi cînd s-a administrat insulină, iar Fisher şi Lindsay [23] au observat de asemenea acumularea de glucoză în cordul izolat în prezenţa insulinei. Aceste observaţii şi altele asemănătoare privind acţiunea insulinei asupra zaharurilor nemetabolizabile sugerează puternic că sediul principal de acţiune al insulinei este membrana celulară din unele ţesuturi şi organe, dar nu din toate. Se poate presupune că majoritatea celorlalte efecte ale insulinei sînt consecinţele indirecte ale acestui efect, adică ale intensificării vitezei de penetraţie a glucozei în aceste celule.

Alte acţiuni ale insulinei. În afară de acţiunea ei asupra absorbţiei de glucoză, insulina pare a avea şi proprietatea de a influenţa metabolismul azotului [53]. Conţinutul în aminoacizi liberi al sîngelui la animalele eviscerate creşte progresiv după operaţie dar, dacă se administrează o cantitate mică de insulină, această punere în libertate a aminoacizilor este mult diminuată sau chiar abolită pentru un timp [8, 35, 44, 54]. Efectul este independent de nivelul glucozei în sînge sau de viteza de utilizare a glucozei. Dovezi recente obţinute din studiile *in vitro* sugerează că insulina măreşte absorbţia aminoacizilor, în proteinele tisulare, poate prin intensificarea vitezei de penetraţie a aminoacizilor, aşa cum intensifică penetraţia glucozei [37, 43]. Aceste din urmă observaţii necesită o elucidare ulterioară, dar sînt foarte importante, deoarece sugerează o explicaţie pentru pierderile intense de proteine corporale obişnuite în diabeturile netratate.

Nu se ştie sigur dacă insulina are vreun efect direct asupra metabolismului hepatic [38]. Cînd insulina este administrată singură, glicogenul hepatic scade totdeauna ca răspuns la hipoglicemie; dacă insulina este administrată cu glucoză, se depozitează mai puţin glicogen în ficat decît atunci cînd se administrează numai glucoză singură, evident din cauza efectului preponderent al insulinei asupra absorbţiei de glucoză şi asupra depunerii de glicogen în muşchi. Glucagonul, o substanţă din pancreas care este prezentă în numeroase preparate insulinice, este de asemenea glicogenolitic în ficat, astfel încît unele din efectele menţionate ale insulinei în această privinţă se pot datora acţiunii acestui factor; observaţii similare s-au obţinut acum cu insulină fără glucagon. În fragmentele izolate de ficat, insulina *in vitro* nu măreşte absorbţia glucozei sau depozitarea glicogenului şi nu se poate demonstra în acest organ nici un efect al insulinei asupra distribuţiei zaharurilor nemetabolizabile. Unele modificări ale metabolismului hepatic (de exemplu, reducerea gluconeogenezei, absorbţia mărită a substraturilor izotopice în acizii graşi, cetogeneză scăzută) pot fi observate în fragmentele hepatice prelevate de la animale cărora li s-a administrat insulină, dar numai după 12—24 de ore de tratament prealabil cu acest hormon. Deci aceste efecte sînt foarte probabil rezultatele indirecte ale unor modificări ale metabolismului, produse prin acţiunea insulinei exercitată în altă parte în corpul animalului.

Singura dovadă care să sugereze o acţiune imediată a insulinei în ficat provine din două surse. O serie de argumente provin, din modificările ce intervin în „turnover"-ul glucozei plasmatice. Wall şi colab. [71] au arătat că, atunci cînd doze trasoare de glucoză marcată sînt injectate intravenos la un animal cu o viteză care să poată menţine constantă activitatea specifică a glucozei plasmatice, injecţia suplimentară de insulină este urmată de o *creştere* mică şi de scurtă durată a activităţii specifice a glucozei plasmatice. Aceasta înseamnă că contribuţia continuă a glucozei nemarcate din ficat trebuie să fi fost redusă în timpul acestui interval, şi, în consecinţă, că insulina a produs o descreştere netă a debitului de glucoză hepatică. Totuşi, acest efect a fost rapid echilibrat prin diminuarea activităţii specifice a glucozei plasmatice, ca rezultat al creşterii obişnuite a eliberării glucozei de către ficat ca răspuns la hipoglicemie, iar efectul final a fost intensificarea transferului glucozei plasmatice. În mod similar, după cum au arătat diferite grupe de cercetători, cînd se administrează o doză unică de glucoză izotopică în loc de injecţia i.v. continuă, injecţia de insulină este urmată de o inactivitate temporară sau o descreştere a vitezei de scădere a activităţii specifice a glucozei plasmatice. Deşi din cauze tehnice aceste experienţe nu sînt atît de sigure din punct de vedere cantitativ ca metoda de injectare continuă, ele pot fi interpretate din punct de vedere calitativ în acelaşi mod. Cealaltă serie principală de dovezi reiese din comunicările recente neconfirmate încă, ale lui Haft şi Miller [30], asupra metabolismului ficatului de şobolan izolat, perfuzat. Adăugarea unor cantităţi foarte mari de insulină la mediul de perfuzie are ca rezultat o oarecare intensificare a absorbţiei de glucoză din mediu şi a modificărilor metabolismului lipidic, care s-ar putea interpreta ca datorindu-se modificărilor absorbţiei sau debitului de glucoză. De asemenea Berthet şi colab. [7] au observat o oarecare creştere a încorporării de glucoză marcată în glicogenul din ficat atît *in vitro*, cît şi *in vivo*, dar cantităţile de insulină utilizate aici au fost de asemenea foarte mari. Toate aceste observaţii arată că insulina poate acţiona direct asupra ficatului, aşa cum acţionează în muşchi dar, dacă aceasta este realitatea, efectele ei asupra acestui organ sînt de o importanţă minoră din punct de vedere cantitativ faţă de efectele atît de rapid declanşate în ţesuturile periferice.

Hipoglicemia. Hipersecreţia de insulină sau administrarea unor cantităţi excesive de insulină pot coborî nivelul zahărului sanguin în aşa măsură încît să rezulte simptome grave [33]. Aceste simptome de hipoglicemie sînt raportabile în primul rînd la sistemul nervos: slăbiciune, tremurături, transpiraţie, ameţeli, tulburări în coordonare şi, în cele din urmă, pierderea cunoştinţei şi convulsii tonicoclonice generalizate. În ce priveşte nutriţia sa, sistemul nervos depinde în mare măsură de zahărul sanguin, iar cînd concentraţia acestei substanţe este scăzută, metabolismul ţesuturilor nervoase este efectiv redus în măsura în care este lipsit de oxigen. După cît se ştie, simptomele imediate ale hiperinsulinismului se datoresc doar hipoglicemiei produse, deoarece ele pot fi complet ameliorate prin administrare de zahăr. Dacă această ameliorare nu este promptă, se poate produce moartea prin spasm de diafragmă şi paralizia respiraţiei. După remedierea unei hipoglicemii prelungite pot rămîne leziuni permanente în creier.

O consecinţă importantă a unui grad moderat de hipoglicemie (50—60 mg% glucoză) este stimularea generală a sistemului simpatic şi eliberarea consecutivă de adrenalină — un proces care tinde să amelioreze hi-

poglicemia (vezi capitolul al 54-lea). Majoritatea semnelor precoce obişnuite de hipoglicemie, ca iritabilitatea şi tremurătura, se datoresc de fapt mai degrabă secreţiei medulare, decît hipoglicemiei însăşi. Numeroşi indivizi au prezentat cîndva într-o mică măsură simptomele acţiunii simpatice reflexe, bine-înţeles în timpul unei scăderi temporare a nivelului zahărului sanguin. Hipoglicemia de acest fel a fost de asemenea prezentată ca iniţiatoare a secreţiei de corticotrofină hipofizară şi prin urmare că ar putea determina o intensificare a eliberării de steroizi corticali. Poate că observaţia că viteza transferului de glucoză din sînge poate fi mult redusă în timpul şi după o hipoglicemie moderată ar fi corelată cu activitatea unuia sau ambilor factori suprarenali [57, 58]. Astfel, chiar o hipoglicemie relativ uşoară poate produce modificări perceptibile ale echilibrului fiziologic.

Controlul secreţiei de insulină. Din faptul că un animal care depinde de insulina exogenă necesită cantităţi variate de insulină în circumstanţe diferite, se poate deduce că viteza de secreţie a insulinei nu este în mod normal constantă. Acest lucru poate fi foarte bine constatat la animalul diabetic sau la bolnavul diabetic căruia i s-a administrat protamininsulină [52]. În aceste cazuri se realizează un aport absolut constant de insulină pentru mai multe ore, aşa cum se poate aprecia din nivelul uniform normal al zahărului sanguin menţinut în timpul stării *à jeun*. Totuşi, acest aport de insulină este insuficient pentru a permite o curbă normală de toleranţă la glucoză sau pentru a preveni hiperglicemia după mese. O curbă normală de toleranţă pentru glucoză a fost obţinută la animalul depancreatizat, căruia i s-a administrat o perfuzie i.v. constantă de insulină [59, 60]; dar în acest caz, cantitatea de insulină utilizată a fost aşa de mare încît ar fi produs ea însăşi hipoglicemie, dacă nu s-ar fi administrat tot timpul şi glucoză concomitent cu insulina. Ambele aceste experienţe arată că, atunci cînd unui animal *à jeun* i se dă o cantitate suplimentară de hidraţi de carbon, un aport suplimentar de insulină trebuie să fie furnizat de pancreas pentru a permite o distribuire normală a zahărului.

Alte dovezi pentru secreţia insulinei ca răspuns la hidraţii de carbon se pot vedea în hipoglicemia care urmează adesea după testul de toleranţă la glucide, o exagerare a probei, cum s-ar spune şi în efectele relative ale dozelor succesive de glucoză. La animalele normale, cu cît se administrează o cantitate mai mare de hidraţi de carbon, în limite rezonabile, cu atît aceştia sînt mai bine utilizaţi, şi o a doua doză de glucoză care urmează după aproximativ o oră de la prima produce o creştere mult mai mică a zahărului sanguin. La diabetici, lucrurile se petrec invers. Diminuarea accentuată a conţinutului de insulină al pancreasului, care se produce la animalele *à jeun* sau menţinute la un regim sărac în hidraţi de carbon timp de mai multe zile, corespunde efectului invers, pancreasul „odihnindu-se" evident în absenţa hidraţilor de carbon exogeni.

Factorii care controlează secreţia pancreasului trebuie să fie în mare măsură sau în întregime de natură umorală, deoarece, după cum a arătat Gayet cu mulţi ani în urmă, un pancreas „transplantat" de la un animal normal în circulaţia unui subiect depancreatizat iniţial reduce şi apoi menţine nivelul zahărului sanguin al primitorului cu un grad de precizie surprinzătoare. Mai recent, Bennett a arătat că secretarea de insulină de către un astfel de pancreas transplantat trebuie să diminueze pe măsură ce glucoza sanguină se apropie de nivelul normal. Rezultă că factorul principal în acest control al secreţiei pancreatice este concentraţia de glucoză din

sînge. Acest lucru a fost sugerat acum cîţiva ani de experienţele de circulaţie încrucişată ale lui Zunz şi La Barre şi a fost demonstrat recent, într-un mod mai convingător prin experienţele efectuate de Foà şi colab. [25]. Cînd sîngele venos pancreatic de la un cîine a fost perfuzat în vena jugulară sau femorală a unui alt cîine, administrarea de glucoză la cîinele donator a produs scăderea zahărului sanguin al primitorului. În mod evident, a avut loc o creştere a vitezei de secreţie a insulinei de către pancreasul donatorului ca răspuns la creşterea glicemiei sale. Utilizînd ca animal de experienţă sensibil la insulină un şobolan suprarenodemedulat, hipofizectomizat, cu diabet aloxanic, Anderson şi Long au observat că pancreasul izolat perfuzat al şobolanului a eliberat mai multă substanţă hipoglicemică atunci cînd lichidul de perfuzie avea glucoză în concentraţie mare decît atunci cînd concentraţia glucozei a fost mică [1]; Bornstein, utilizînd un animal de experienţă similar, a adus dovada că plasma omului normal conţine mai multă insulină cînd subiectul este hrănit decît atunci cînd el este *à jeun*. Studiul mai exact al factorilor care influenţează secreţia de insulină necesită dezvoltarea unor metode mult mai sensibile şi mult mai sigure de punere în evidenţă a cantităţilor extrem de mici de insulină prezentate în sînge *. Totuşi, toate dovezile curente arată în mod convingător că secreţia de insulină variază în raport cu solicitarea, şi deci că tratamentul cu insulină la bolnavii diabetici impune în mod inevitabil un compromis între oportunitatea clinică şi efortul de a reproduce funcţiunea normală a pancreasului.

Glucagonul (factorul hiperglicemiant, HGF)

Numeroase preparate insulinice conţin şi o substanţă care face să crească temporar nivelul zahărului sanguin înainte ca efectul hipoglicemiant al insulinei să devină evident. Această substanţă, numită glucagon sau factor pancreatic glicogenolitic, este absolut distinct de insulină şi a fost obţinut ca substanţă pură cu o foarte mare activitate biologică. De curînd s-a arătat că glucagonul este o polipeptidă, conţinînd 29 de aminoacizi într-un lanţ unic [4a, 13]. Acţiunea lui hiperglicemiantă, care apare rapid şi este de scurtă durată, se datoreşte intensificării glicogenolizei din ficat [21, 67, 68]. Această din urmă acţiune este uşor de demonstrat fie *in vivo*, fie pe fragmentele de ficat *in vitro*. Mecanismul acestui efect pare să fie identic cu cel al adrenalinei (capitolul al 54-lea); adică este vorba de o creştere a activităţii kinazei defosforilante [50]. Totuşi, glucagonul diferă de adrenalină prin aceea că el nu are un efect decelabil asupra metabolismului muscular şi deci nu produce nici o creştere a lactatului sanguin şi prin aceea că el nu are nici una din acţiunile simpatomimetice ale acestui din urmă hormon. Dovada unui efect cumulativ al acestei substanţe a fost dificil de obţinut, dar de curînd Salter şi colab. [50] au arătat că dacă substanţa este administrată în mod repetat la intervale dese se pot produce o hiperglicemie cronică şi o glicozurie cronică (numai temporar).

---

* S-au făcut numeroase încercări pentru a determina conţinutul de insulină al plasmei cu ajutorul efectelor ei asupra absorbţiei de glucoză la nivelul diafragmei de şobolan *in vitro*. Totuşi cantităţile de insulină indicate ca prezente de această metodă depăşesc cu mult cantităţile care apar în testele pentru activitatea hipoglicemică, cum sînt cele descrise mai sus. De aceea specificitatea testelor de diafragmă este problematică.

Dovezi indirecte importante arată că glucagonul își are probabil originea în celulele alfa ale insulelor pancreatice [67, 69]. Distribuția glucagonului în regiunile pancreasului este paralelă cu frecvența insulelor, iar substanța apare în concentrații mari în pancreasul lipsit de țesut acinos funcțional, ca și în pancreasul fetal al bovinelor sau în pancreasul cîinelui după ligaturarea canalului pancreatic. Glucagonul se găsește în cantități normale în pancreasul la care celulele beta ale insulelor au fost distruse prin aloxan, dar el nu este prezent în procesul uncinat al pancreasului de cîine, din care lipsesc în mod evident celulele afla. Injectarea de clorură de cobalt la animale de diferite specii este urmată de mărturia histologică a unei lezări întinse dar temporare a celulelor alfa ale pancreasului. În aceste condiții, glucagonul este încă prezent în pancreas în cantități apreciabile, sugerînd că celulele alfa ar putea să nu fie sursa acestei substanțe [27], dar comunicări mai recente au arătat că concentrația glucagonului este cu siguranță invers corelată cu gradul de lezare evidentă a celulelor alfa.

Deși glucagonul este în mod clar un agent activ din punct de vedere farmacologic, funcția lui fiziologică este necunoscută. Nu s-au adus încă dovezi convingătoare de alterările metabolice datorite unei funcțiuni deficiente a celulelor alfa. Animalele complet depancreatizate necesită în mod obișnuit mai puțină insulină pentru a preveni glicozuria decît animalele cu diabet grav aloxanic. Deoarece se presupune că acestea din urmă au un număr normal de celule alfa, se crede că gravitatea mai puțin accentuată a diabetului la animalul depancreatizat s-ar datori absenței glucagonului. Totuși, după cum a semnalat Mirsky, animalul depancreatizat este de asemenea lipsit de enzimele digestive pancreatice ; absorbția substanțelor alimentare este defectuoasă, și astfel solicitările de insulină pot să scadă numai din această cauză. În concordanță cu acest argument, Mirsky a constatat că, dacă se compară în stare de nemîncare cîinii depancreatizați cu ciinii cu diabet aloxanic, gravitatea diabetului nu diferă [45]. În mod similar, solicitările de insulină ale omului depancreatizat sînt puțin diferite de cele ale indivizilor cu diabet spontan, dacă se ia în considerație starea de nutriție [29]. De curînd, s-au preparat cîini la care celulele alfa sînt absente prin transplantarea procesului uncinat al pancreasului (care nu conține de loc celule alfa) într-un mediu subcutanat și prin ablația restului glandei. Aceste animale au părut la început normale și ulterior au devenit diabetice pe măsură ce grefele au degenerat, exact cum ar fi de așteptat după o pancreatectomie subtotală la care atît celulele alfa, cît și celulele beta ar fi fost excluse. În concluzie, nici o modificare nu poate fi atribuită absenței celulelor alfa [6].

Dovada că glucagonul poate fi secretat de pancreas a fost obținută prin experiențele de circulație încrucișată ale lui Foà și colab. [24, 25]. Dacă sîngele din vena pancreatică a unui cîine donator cu diabet aloxanic este transmis în circulația unui primitor normal, glucoza sanguină a acestuia din urmă crește într-o mai mare măsură decît ar fi fost de așteptat numai prin transferul de glucoză sanguină. De asemenea, dacă glucoza sanguină a unui animal donator normal se reduce prin insulină, sîngele venei pancreatice de la acest donator este hiperglicemic la animalul primitor. În plus, o substanță care se aseamănă cu glucagonul în ce privește proprietățile biologice a fost separată din sîngele venei pancreatice de la cîinele normal [26]. Totuși, în anumite condiții și alte substanțe hiperglicemiante în afară de glucagon mai pot fi prezente în sîngele acestei zone viscerale. În consecință,

este necesară o identificare formală a substanței hiperglicemiante în aceste cazuri înainte de a putea conchide că glucagonul este în adevăr un al doilea hormon al pancreasului.

BIBLIOGRAFIE

1. ANDERSON E. și LONG J. A. — *Endocrinology*, 1947, *40* : 92.
2. ATCHLEY D. W., LOEB R. L., RICHARDS D. W. Jr., BENEDICT E. M. și DRISCOLL M. E. — *J. clin. Invest.*, 1933, *12* : 297.
3. BAKER N., SHREEVE W. W., SHIPLEY R. A., INCEFY G. E. și MILLER M. — *J. biol. Chem.*, 1954, *211* : 575.
4. BANTING F. G. și BEST C. H. — *J. lab. clin. Med.*, 1922, *7* : 251 ; 464.
4a. BEHRENS O. K. și BROMER W. W. — *Vitam. & Horm.*, 1958, *16* : 264.
5. BENCOSME S. A. și FREI J. — *Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.)*, 1956, *91* : 589.
6. BENCOSME S. A., MARIZ S. și FREI J. — *Endocrinology*, 1957, *61* : 1.
7. BERTHET J., JACQUES P., HERS H. G. și DEDUVE C. — *Biochem. biophys. acta*, 1956, *20* : 190.
8. BOLLMAN J. L., FLOCK E. V., GRINDLAY G. H., MANN F. C. și BLOCK M. A. — *Amer. J. Physiol.*, 1953, *174* : 467.
9. BONDY P. K., BLOOM W. L., WHITNER V. S. și FARRAR B. W. — *J. clin. Invest.*, 1949, *28* : 1 126.
10. BONDY P. K., SHELDON W. H. și EVANS L. D. — *J. clin. Invest.*, 1949, *28* : 1 216.
11. BORNSTEIN J. — *Aust. J. exp. Biol. med. Sci.*, 1950, *28* : 93.
12. BRADY R. O., LUKENS F. D. W. și GURIN S. — *J. biol. Chem.*, 1951, *193* : 459.
13. BROMER W. W., SINN L. G., STRAUB A. și BEHRENS O. K. — *Diabetas*, 1957, *6* : 234.
14. CHAIKOFF I. L. și FORKER L. L. — *Endocrinology*, 1950, *46* : 319.
15. CHERNICK S. S. și CHAIKOFF I. L. — *J. biol. Chem.*, 1951, *188* : 389.
16. CHERNICK S. S., CHAIKOFF I. L., MASORO E. J. și ISAEFF E. — *J. biol. Chem.*, 1950, *186* : 527.
17. COLOWICK S. P., CORI G. T. și SLEIN M. W. — *J. biol. Chem.*, 1947, *168* : 583.
18. CORI C. F. — *Physiol. Rev.*, 1931, *11* : 143.
19. CORI C. F. — *Harvey Lect.*, 1945—46, *41* : 253.
20. CRANDALL L. A. Jr. și LIPSCOMB A. — *Amer. J. Physiol.*, 1947, *148* : 312.
21. DEDUVE C. — *Lancet*, 1953 (2) : 99.
22. FELLER D. D., CHAIKOFF I. L., STRISOWER E. H. și SEARLER G. L. — *J. biol. Chem.*, 1951, *188* : 865.
23. FISHER R. B. și LINDSAY D. B. — *J. Physiol.*, 1956, *131* : 526.
24. FOÀ P. P., SANTAMARIA L., WEINSTEIN H., BERGER S. și SMITH J. A. — *Amer. J. Physiol.*, 1952, *171* : 32.
25. FOÀ P. P., WEINSTEIN H. R. și SMITH J. A. — *Amer. J. Physiol.*, 1949, *157* : 197.
26. FODEN J. H. și REED W. O. — *Amer. J. Physiol.*, 1955, *182* : 513.
27. GOLDNER M. G., VOLK B. W. și LAZARUS S. — *J. clin. Endocr.*, 1954, *14* : 184.
28. GREELY P. O. și DRURY D. R. — *Amer. J. Physiol.*, 1940, *130* : 249.
29. GREENFIELD J. și SANDERS J. — *Surgery*, 1949, *25* : 824.
30. HAFT D. E. și MILLER L. L. — *Amer. J. Physiol.*, 1958, *192* : 33.
31. HAIST R. E. — *Physiol. Rev.*, 1944, *24* : 409.
32. HILDES J. A., SHERLOCK S. și WALSHE V. — *Clin. Sci.*, 1949, 7 : 287. 297.
33. HIMWICH H. E. — *Amer. J. dig. Dis.*, 1944, *11* : 1.
34. HOUSSAY B. S., BIASOTTI A. și DAMBROSI R. C. — *Rev. Soc. argent. Biol.*, 1936, *12* : 185.
35. INGLE D. J., PRESTRUD M. C. și NEZAMIS J. C. — *Amer. J. Physiol.*, 1947, *150* : 682.
36. KRAHL M. E. — *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1951, *54* : 649.
37. KRAHL M. E. — *Recent Progr. Horm. Res.*, 1956, *12* : 199.

38. LEVINE R. şi FRITZ I. B. — *Diabetes*, 1956, *5* : 209.
39. LEVINE R. şi GOLDSTEIN M. S. — *Recent Progr. Horm. Res.*, 1955, *11* : 343.
40. LEVINE R., GOLDSTEIN M., HUDDLESTUN B. şi KLEIN S. A. — *Amer. J. Physiol.*, 1950, *163* : 70.
41. LUKENS F. D. W. — *Ann. intern. Med.*, 1934, *8* : 727.
42. LUKENS F. D. W. — *Physiol. Rev.*, 1948, *28* : 304.
43. MANCHESTER K. L. şi YOUNG F. G. — *Biochem. J.*, 1958, *70* : 353
44. MIRSKY I. A. — *Amer. J. Physiol.*, 1938, *124* : 569.
45. MIRSKY I. A., FUTTERMAN P., WACHMAN J. şi PERISUTTI G. — *Endocrinology*, 1951, *49* : 73.
46. MORITA Y. şi ORTEN J. M. — *Amer. J. Physiol.*, 1950, *161* : 545.
47. PARK C. R., BORNSTEIN J., POST R. L. — *Amer. J. Physiol.*, 1955, *182* : 12.
48. PARK C. R. şi JOHNSON L. H. — *Amer. J. Physiol.*, 1955, *182* : 17.
49. PARK C. R., JOHNSON L. H., WRIGHT J. H. şi BATAIL H. — *Amer. J. Physiol.*, 1957, *191* : 13.
50. RALL T. W., SUTHERLAND E. W. şi BERTHET J. — *J. biol. Chem.*, 1957, *224* : 463.
51. RENOLD A. E., MARBLE A. şi FAWCETT D. W. — *Endocrinology*, 1950, 46 : 55.
52. RICKETTS H. T. — *J. clin. Invest.*, 1938, *17* : 795.
53. ROSS E. J. — *Medicine*, 1956, *35* : 355.
54. RUSSELL J. A. şi CAPPIELLO M. — *Endocrinology*, 1949, *44* : 127.
55. RYLE A. P., SANGER F., SMITH L. F. şi KITAI R. — *Biochem. J.*, 1955, *60* : 541.
56. SALTER J. M., DAVIDSON I. W. F. şi BEST C. H. — *Diabetes*, 1957, *6* : 248.
57. SOMOGYI M. — *Endocrinology*, 1950, *47* : 436.
58. SOMOGYI M. — *J. biol. Chem.*, 1951, *193* : 859.
59. SOSKIN S., ALLWEISS M. D. şi COHN D. J. — *Amer. J. Physiol.*, 1934, *109* : 155.
60. SOSKIN S. şi LEVINE R. — *Carbohydrate metabolism*, Chicago, University of Chicago Press, rev. ed., 1952.
61. STADIE W. C. — *J. clin. Invest.*, 1940, *19* : 843.
62. STADIE W. C. — *Physiol. Rev.*, 1945, *25* : 395.
63. STADIE W. C. — *Physiol. Rev.*, 1954, *34* : 52.
64. STADIE W. C., HAUGAARD N. şi HILLS A. G. — *J. biol. Chem.*, 1950, *184* : 617.
65. STETTEN D. W. Jr. — *Recent Progr. Horm. Res.*, 1949, *4* : 189.
66. STETTEN D. W. Jr., WELT I. D., INGLE D. J. şi MORLEY E. H. — *J. biol. Chem.*, 1951, *192* : 817.
67. SUTHERLAND E. W. — *Recent Progr. Horm. Res.*, 1950, *5* : 441.
68. SUTHERLAND E. W. şi CORI C. F. — *J. biol. Chem.*, 1951, *188* : 531.
69. SUTHERLAND E. W. şi DEDUVE C. — *J. biol. Chem.*, 1948, *175* : 663.
70. SWENSSON A. — *Acta physiol. scand.*, 1945, *11* : (Suppl. 33).
71. WALL J. S., STEELE R., DE BODO R. C. şi ALTSZULER N. — *Amer. J. Physiol.*, 1957, *189* : 43.
72. WELT I. D., STETTEN D. W. Jr., INGLE D. J. şi MORLEY E. H. — *J. biol. Chem.*, 1952, *197* : 57.
73. WICK A. N., DRURY D. R., BANCROFT R. W. şi MACKAY E. M. — *J. biol. Chem.*, 1951, *188* : 241.
74. WINEGRAD A. I. şi RENOLD A. E. — *J. biol. Chem.*, 1958, *233* : 267.
75. WINTERNITZ W. W. şi LATTANZI W. E. — *Endocrinology*, 1956, *58* : 232.

Capitolul al 54-lea

Glandele suprarenale

Jane A. Russell

Cortexul suprarenal

Insuficienţa corticosuprarenală
Hormonii conticosuprarenali
Produşii de secreţie ai cortexului suprarenal
Produşii de excreţie ai cortexului suprarenal
Biogeneza steroizilor suprarenali
Acţiunile hormonale ale steroizilor suprarenali
Menţinerea vieţii şi retenţia de sodiu
Efectele „oxicorticoide"
Raportul dintre hipofiză şi cortexul suprarenal
Controlul secreţiei de ACTH
Controlul secreţiei de aldosteron

Medulosuprarenala

Natura chimică şi modul de acţiune al adrenalinei
Efectele hormonilor medulari
Acţiunile asupra muşchiului neted
Acţiunea asupra muşchiului scheletal
Acţiunea asupra metabolismului hidraţilor de carbon
Alte acţiuni
Controlul secreţiei medulosuprarenale.

Glandele pereche suprarenale, ca şi hipofiza, sînt organe duble, compuse din două tipuri distincte de ţesuturi, diferite ca origine şi funcţiune. La mamifere şi la păsări porţiunea mai mare, glandulară, numită cortex, înconjură ţesutul de origină nervoasă, medulara. Cele două porţiuni sînt complet separate la peştii elasmobranhiaţi, iar la alte specii inferioare există diferite stadii de tranziţie. Cortexul suprarenal, sau ţesutul glandular corespunzător, provine din mezodermul zonei urogenitale. Cuiburi mici de celule glandulare suprarenale (numite ţesut cortical accesoriu, sau „resturi corticale") pot fi găsite şi în afara capsulei suprarenale, în regiunea rinichilor sau a gonadelor. Pe de altă parte, ţesutul medular se dezvoltă din celulele primitive ale ganglionilor simpatici, iniţial din creasta neurală şi rămîne strîns legat cu inervaţia simpatică splanhnică. Un ţesut similar cu

cel al medulosuprarenalei, numit țesut cromafin se găsește și în corpusculii învecinați cu lanțul ganglionilor simpatici. La unele vertebrate inferioare, numai acești corpusculi reprezintă țesutul medulosuprarenal, porțiunea glandulară fiind înlocuită printr-o formațiune interrenală unică. Deși pare neverosimil ca stricta apropiere anatomică a celor două porțiuni ale suprarenalei la animalele superioare să fie pur întîmplătoare, nu se cunoaște necesitatea fiziologică a acestei corelații.

Cortexul suprarenal

Țesutul corticosuprarenal este format din celule mari, granuloase, dispuse într-un fel de cordoane laxe sau rețele, separate prin sinusoide. Totuși cercetări recente au arătat că cortexul suprarenal al șobolanului este de fapt o continuitate de canalicule așa încît „cordoanele" pot fi considerate mai adecvat drept secțiuni transversale ale straturilor de celule [50]. Se pot deosebi trei straturi prin dispoziția structurală a celulelor și a vaselor sanguine : un strat glomerular subțire lîngă capsula fibroasă ; zona fasciculară lată în care capilarele au un traiect divergent și, lîngă substanța medulară, zona reticulară — în care vasele sanguine sînt dilatate și sinuoase. Celulele sînt foarte bogate în lipoizi, în special în colesterol și steroizi, precum și în acid ascorbic. Modificările cantitative ale acestor substanțe, măsurate chimic sau histologic, permit o oarecare apreciere a activității glandulare în diverse stări fiziologice.

Țesutul cortical prezintă posibilități remarcabile de regenerare și hipertrofie : după ablația uneia din glande, cealaltă se va mări de două ori față de dimensiunile ei ; după ablația ambelor glande, resturile corticale se pot mări pînă ce volumul lor se apropie de cel al glandelor inițiale ; sau după enucleație (ablația conținutului capsulei, lăsînd pe loc numai fragmentele glomerulare anexate) țesutul cortical se poate regenera complet. Se crede că în cortexul suprarenal se formează în mod obișnuit celule noi la periferie, celule care se deplasează treptat spre zona reticulară.

Faptul că cortexul suprarenal este un organ endocrin esențial pentru viață, sau aproximativ esențial, a fost demonstrat de diferiți cercetători între anii 1920—1930. S-a observat că neconcordanțele anterioare cu privire la importanța acestui organ s-au datorit, pe de o parte marii sensibilități a animalelor suprarenalectomizate față de șoc și septicemie, care au fost adesea imediat fatale, și, pe de altă parte, hipertrofiei curente a resturilor corticale care mențin animalul multă vreme o dată ce perioada critică postoperatorie a trecut. S-a observat că ablația exclusivă a medulosuprarenalei nu primejduiește viața.

Insuficiența corticosuprarenală. După ablația glandelor, diferite deficiențe metabolice devin manifeste [49, 72]. Mai întîi, dacă șocul operator a fost evitat, animalul are un aspect relativ normal, dar ulterior începe declinul, destul de brusc în unele cazuri, iar moartea se produce la majoritatea speciilor într-o săptămînă sau două. Simptomele ce preced moartea cuprind : pierderea apetitului, vărsături, diaree, astenie, un grad variabil de hipoglicemie, hipotensiune, hemoconcentrație, scăderea presiunii sanguine și insuficiență renală. La animalele tinere, creșterea încetează, la cele vîrstnice se produce în mod obișnuit o pierdere în greutate. Animalul suprarenalectomizat este și extrem de sensibil la eforturi de orice natură, ca : traumatisme, frig, căldură, toxine și infecții. Cauza morții este variabilă. Colapsul vascular

cu hemoconcentraţie şi insuficienţă renală este probabil cauza cea mai comună, dar la unele specii, ca şobolanul, hipoglicemia poate fi fatală înainte de evoluţia completă a celorlalte deficienţe. Moartea prin infecţie intercurentă sau alte suprasolicitări este comună tuturor speciilor.

La om, insuficienţa suprarenală cronică, cunoscută ca boala Addison, are consecinţe similare. Aci există de obicei o slăbiciune progresivă, perturbări digestive şi hipotensiune, alternînd cu crize mai acute semănînd cu

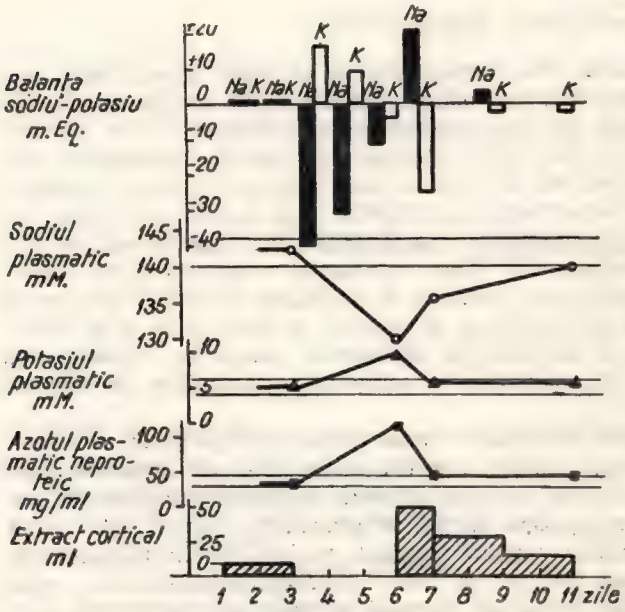


Fig. 591. — Efectele eliminării şi substituirii extractului corticosuprarenal la un cîine suprarenalectomizat. În timpul perioadei de observare s-au administrat cantităţi constante de hrană şi apă. Liniile subţiri indică limitele aproximative ale valorilor constatate la animalele normale. A se remarca pierderea de sodiu şi retenţia de potasiu prin eliminarea hormonului, şi modificările inverse cînd se administrează din nou extractul. (După Harrop şi colab., *J. exp. Med.*, 1936, *64* : 233).

stadiile terminale după suprarenalectomie. Uneori, moartea survine într-o asemenea criză. La om mai există şi o pigmentare particulară a pielii şi mucoaselor, care nu se observă la animale.

Modificările biochimice asociate cu insuficienţa corticosuprarenală — încă incomplet cunoscută — se referă la concentraţia electroliţilor şi apei, şi la metabolismul hidraţilor de carbon şi al proteinelor. Concentraţia scăzută a sodiului şi clorurilor din plasmă şi prelungirea vieţii prin administrarea clorurii de sodiu au fost observate prima oară de Baumann în 1927 [4, 46]. Cîţiva ani mai tîrziu, Loeb [40] a observat modificări similare la bolnavii cu boala Addison şi a constatat de asemenea că reducînd cantitatea de clorură de sodiu din alimentaţie se favorizează criza de insuficienţă suprarenală. De atunci s-a stabilit în mod sigur că în absenţa suprarenalelor are loc o excreţie renală excesivă de sodiu şi de cloruri iar *clearance*-ul potasiului scade (fig. 591) [29, 30, 49, 72]. În consecinţă, sodiul plasmatic scade iar potasiul plasmatic creşte. Aceste modificări sînt însoţite de transferul apei şi potasiului în celule (tabelul 46) precum şi de diminuarea volumului de lichid extracelular [28]. Presiunea sanguină începe acum să scadă, sîngele devine mai concentrat, iar ca rezultat viteza filtraţiei glomerulare renale scade progresiv. Creşterea azotului neproteic din sînge, observată adeseori, este probabil o consecinţă a acestei insuficienţe renale [39].

Excreţia apei suplimentare este de asemenea mult întîrziată, iar excesul de apă poate fi toxic. Se crede că aceasta ar fi în parte rezultatul acumulării intracelulare de apă şi în parte, rezultatul resorbţiei renale mărite de apă [22]. Măsurarea capacităţii de a excreta apa şi de a reţine clorura de sodiu este adesea utilă în diagnosticul insuficienţei suprarenale la om (boala Addison sau hipopituitarism). Se administrează *peroral* o cantitate de apă destul de importantă (20 ml/kg) şi se determină excreţia de apă şi de sodiu

Tabelul 46

Electroliţii din plasmă şi ţesuturile şobolanilor suprarenalectomizaţi *

	Ser				*Muschi (per kg) din ţesut fără grăsime*	
	Na mM.	K mM.	Cl mM.	N.P.N. mg%	Na mEq.	K mEq.
Normali	144	5,2	105	35	23,6	109
Suprarenalectomizaţi, netrataţi	136**	7,4	97	96	18,8	117
Suprarenalectomizaţi, trataţi cu săruri de sodiu	143	5,7	102	28	23,6	109
Suprarenalectomizaţi, trataţi cu extract cortical timp de 48 de ore	143	5,5	101	22	21,0	106

* Toţi şobolanii suprarenalectomizaţi au fost lăsaţi să prezinte o insuficienţă suprarenală înainte de începerea tratamentului cu săruri de sodiu (clorură şi bicarbonat) sau cu extract. Cifrele reprezintă media obţinută la grupe de cîte 8—20 şobolani.

** Scăderea sodiului seric la alte specii decît şobolanii este adesea mult mai pronunţată. Harrison şi Darrow [23] comunică o valoare medie de 126 mM. la un cîine suprarenalectomizat netratat.

(După Harrison şi Darrow, *J. clin. Invest.*, 1938, *17* : 77).

sau clorură la fiecare oră pentru primele cîteva ore după aceea. În lipsa funcţiei corticosuprarenalei, volumul urinei este foarte scăzut dar clorura de sodiu continuă să fie excretată. Dacă se administrează animalelor suprarenalectomizate cantităţi suficiente de clorură de sodiu cu apă, evoluţia defavorabilă poate fi încetinită sau împiedicată în întregime [29, 72]. Prin acest tratament se înlocuieşte sarea ce continuă a fi pierdută prin urină, şi în plus diureza rezultată ajută la eliminarea potasiului care altminteri tinde să se acumuleze. Presiunea sanguină normală, circulaţia normală şi funcţia renală normală (din alte puncte de vedere decît cel al excreţiei saline) se menţine (tabelul 47), iar apetitul şi digestia se ameliorează.

Şobolanii tineri cărora li se administrează 1% clorură de sodiu în apa de băut, cresc aproape la fel ca şi şobolanii normali. Balanţa sodiului şi potasiului alimentar — ca şi cantitatea de sodiu — prezintă importanţă, deoarece ingestia unei cantităţi mari de potasiu este nocivă, iar la unele specii este necesară reducerea ingestiei de potasiu ca şi o sporire a sodiului, pentru menţinerea normală în viaţă. Deoarece animalele suprarenalectomizate pot fi ţinute în viaţă pentru o durată nelimitată de timp prin reglarea justă a cantităţii de săruri ingerată, nu se poate spune că din acest punct de vedere cortexul suprarenal ar fi absolut esenţial pentru viaţă. Totuşi,

animalul suprarenalectomizat tratat cu Na Cl nu se poate reface integral în nici un fel, iar unele deficienţe reziduale îi periclitează frecvent viaţa.

Succesul parţial al tratamentului cu clorură de sodiu în insuficienţa suprarenală îngăduie o diferenţiere între ceea ce putem numi efectele directe şi efectele indirecte ale absenţei cortexului suprarenal. Prin efecte „directe" se înţeleg acelea care pot fi împiedicate sau jugulate numai prin tratament

Tabelul 47

Funcţia rinichiului la cîinele suprarenalectomizat *

	Raportul K urinar K plasmatic	*N.P.N. din plasma mg%*	*Clearance-ul*	
			Ureei ml/min.	*Creatininei ml/min.*
Normali	28	16	33	58
Suprarenalectomizaţi, netrataţi	10	72	8	21
Suprarenalectomizaţi trataţi cu săruri de sodiu	6	32	25	37
Suprarenalectomizaţi, trataţi cu extract cortical şi săruri	29	15	30	45

* Toate evaluările au fost efectuate pe acelaşi animal; fiecare cifră este media a cinci determinări.

(După Harrison şi Darrow, *Amer. J. Physiol.*, 1939, *125* : 631).

cu extract cortical sau substanţe derivate, în timp ce prin efecte „indirecte" se înţeleg efectele care pot fi împiedicate prin alte mijloace decît prin substituţie hormonală. De exemplu, deoarece şobolanii cu insuficienţă suprarenală absorb hidraţii de carbon din tractul gastrointestinal cu o viteză mai lentă decît cei normali, unii autori au crezut că hormonii suprarenali trebuie să participe în mod obişnuit la procesele de fosforilare şi de absorbţie a glucozei. S-a constatat însă că la şobolanii normali, un grad de inaniţie asemănător cu ceea ce se petrece în mod obişnuit la şobolanii suprarenalectomizaţi netrataţi poate rezulta exclusiv dintr-o absorbţie scăzută gastrointestinală. Mai mult încă, şobolanii suprarenalectomizaţi al căror apetit şi aport alimentar au fost corect menţinute prin tratamentul adecvat cu clorură de sodiu pot absorbi glucoză în proporţie perfect normală. Evident, hormonii corticali nu trebuie să aibă un efect direct asupra absorbţiei de glucoză; absenţa glandelor suprarenale influenţează numai indirect acest proces prin diminuarea aportului alimentar. Alte efecte indirecte ale insuficienţei suprarenale cuprind hemoconcentraţia, insuficienţa renală şi pierderea în greutate corporală şi a depozitelor de grăsime.

Efectele directe ale insuficienţei suprarenale — care nu pot fi compensate în întregime, sau chiar deloc, prin administrarea de sare sau prin alte măsuri similare — sînt următoarele [49, 72].

1) Funcţia renală rămîne deficientă în ce priveşte sodiul şi potasiul, tratamentul cu clorură de sodiu împiedicînd numai consecinţele acestor perturbări. Nici sensibilitatea la intoxicarea cu apă nu scade.

2) Sensibilitatea la *stress*, de exemplu la frig sau traumatisme, şi tendinţa la şoc persistă. Sistemul vascular al unui animal lipsit de funcţie corticosuprarenală este inapt de a menţine posibilitatea răspunsului la

agenţii constrictori, sau de a continua pentru mult timp adaptările necesare pentru menţinerea presiunii sanguine şi distribuţiei normale a lichidelor corporale, atunci cînd acest sistem este solicitat în vreun fel [20, 51].

3) Capacitatea de lucru a muşchilor animalelor suprarenalectomizate, aşa cum a fost apreciată prin capacitatea lor de a răspunde la o stimulare prelungită repetată, este mult diminuată [33, 34]. Acest efect nu pare a se datori în mare măsură hipoglicemiei sau deficienţelor intrinseci din muşchi ; dar, deoarece se asociază cu colapsul hemodinamic, el poate rezulta în primul rînd din incapacitatea animalului de a-şi păstra răspunsurile cardiovasculare faţă de cerinţele impuse de activitatea continuă.

4) Timusul şi ganglionii limfatici tind să-şi mărească volumul, iar numărul de limfocite din sînge tinde să crească. Modificările involutive, care se produc deobicei în aceste ţesuturi cînd animalul este supus inaniţiei, traumei sau altor *stress*-uri, nu se produc în lipsa funcţiei corticalei [13].

5) Perturbările metabolismului hidraţilor de carbon şi proteinelor se pot demonstra în circumstanţe corespunzătoare [43]. Atît timp cît animalele menţinute cu clorură de sodiu sînt bine hrănite şi ţinute în bună stare, nu se produc modificări importante ale valorilor hidraţilor de carbon din corp ; cînd însă aceste animale sînt supuse inaniţiei sau nu se hrănesc bine din anumite motive, hipoglicemia devine evidentă, iar ficatul este golit rapid de glicogen. Cantitatea de azot pierdut de corp în timpul inaniţiei este adesea mai mică decît în mod normal. În consecinţă, s-a sugerat că animalul suprarenalectomizat este incapabil să metabolizeze proteinele corporale în proporţia normală pentru a-şi menţine zahărul sanguin şi glicogenul hepatic în timpul inaniţiei.

Ideea că animalul suprarenalectomizat suferă mai ales de o deficienţă a eliminării de proteine corporale pentru catabolism este susţinută de numeroase observaţii. Niciodată nu s-au constatat modificări importante ale catabolismului hidraţilor de carbon sau al proteinelor exogene. Totuşi, la animalele de experienţă eviscerate, proporţia eliberării de aminoacizi din ţesuturi este semnificativ redusă în lipsa steroizilor corticali şi se restabileşte în prezenţa lor [5]. La animalele diabetice sau fluorizinizate în stare de inaniţie cantităţile de glucoză şi azot excretate sînt proporţional scăzute după suprarenalectomie şi se restabilesc prin tratamentul adecvat cu extracte corticale [41, 44]. În sfîrşit, suprarenalectomia aboleşte obişnuitul „răspuns catabolic al azotului" faţă de *stress* adică creşterea pierderii de azot din corp (adesea dar nu totdeauna însoţită de o creştere a glicogenului hepatic), care are loc cînd animalul este supus la traumatisme, ca de exemplu o intervenţie chirurgicală, la anoxie sau la efectul multor medicamente [35, 40]. Deşi s-a afirmat adesea că gluconeogeneza este deficitară în lipsa hormonilor corticali, în majoritatea cazurilor deficienţa trebuie să se refere mai ales la accesibilitatea proteinelor pentru utilizare în gluconeogeneză mai degrabă decît la acest din urmă proces însuşi.

Deşi majoritatea perturbărilor din metabolismul hidraţilor de carbon şi proteinelor la animalele cu insuficienţă suprarenală pot fi explicate prin deficienţa eliminării proteinelor, este posibil ca aceasta să nu fie unica anomalie metabolică. Depozitarea de glicogen hepatic din glucoză este lentă, iar cetogeneza în inaniţie este subnormală. Aceste deficienţe pot fi datorite, în parte cel puţin, stării hemodinamice precare mai degrabă decît modificărilor intrinseci ale acestor procese, deoarece animalul suprarenalectomizat,

chiar dacă este menţinut cu clorură de sodiu, nu este normal în această privinţă, iar circulaţia sîngelui şi limfei prin viscere este fără îndoială subnormală. Pe de altă parte, o seamă de alte observaţii sugerează că scăderea steroizilor corticali poate duce, cel puţin în unele împrejurări, la o creştere relativă a utilizării hidraţilor de carbon şi la o scădere a mobilizării şi utilizării grăsimilor. Aceste modificări sînt similare cu cele observate după hipofizectomie, însă în proporţie mai mică. Ele se observă cel mai bine la animalele depancreatizate, care sînt apoi suprarenalectomizate şi menţinute cu clorură de sodiu sau cu cantităţi mici de hormoni corticali [41, 44]. Ca şi după hipofizectomie, diabetul se ameliorează considerabil prin acest procedeu. Supravieţuirea este mult prelungită, glicemia poate fi în limite normale, cetonemia este scăzută, iar toleranţa la glucoză este ameliorată, deşi de obicei rămîne totuşi subnormală. Diabetul poate fi reinstalat prin administrarea unor mari cantităţi de hormoni corticali, sau prin hormoni pituitari anteriori în prezenţa unor cantităţi mai mici de steroizi corticali. Este posibil ca reluarea evidentă a utilizării hidrocarbonatelor şi reducerea catabolismului grăsimilor să fie în aceste condiţii rezultatul activităţii deficitare a acelor factori ai hipofizei anterioare care au nevoie de hormoni corticali pentru deplina lor activitate (vezi capitolul al 52-lea).

Variatele manifestări ale insuficienţei corticosuprarenale nu îngăduie încă stabilirea unui defect primar absolut, unic. Dacă un asemenea defect există, cum este probabil, rezultatele finale observate diferă în mod evident în raport cu funcţiile diferitelor organe sau sisteme afectate.

Hormonii corticosuprarenali. Încercările iniţiale de a menţine viaţa animalelor suprarenalectomizate cu extracte de ţesut corticosuprarenal, efectuate prin metode care s-au dovedit adecvate pentru prepararea insulinei şi a substanţelor hipofizare active, au eşuat. Totuşi, cînd natura liposolubilă a principiului activ a devenit evidentă, la începutul anului 1930, progresul a fost rapid. În anii 1934—1938 nu s-au obţinut numai una, ci mai multe substanţe în formă pură şi li s-a determinat constituţia. Toate s-au dovedit a fi steroizi. În anul 1942, s-au izolat din glanda suprarenală nu mai puţin de 28 compuşi steroizi diferiţi. Totuşi, numai 6 dintre aceştia au manifestat tipul de activitate sperat de la un hormon corticosuprarenal [54]. Ceilalţi steroizi conţin progesteron (despre care s-a afirmat ulterior că prezintă un grad mic de activitate hormonală corticoidă) şi cîţiva dintre derivaţii săi, diferite substanţe slab androgene, şi numeroşi compuşi inactivi, presupuşi a fi sau intermediari în formarea steroizilor activi, sau produşi de degradare.

Pe lîngă aceşti steroizi, s-a mai obţinut şi o fracţiune amorfă care era foarte eficace pentru menţinerea vieţii la animalele suprarenalectomizate, dar care se deosebea prin proprietăţile sale chimice de oricare din substanţele active pure cunoscute atunci. Principiul activ al acestei fracţiuni a fost izolat în 1952 şi 1953 de către Simpson, Tait şi colaboratorii lor [27, 64] şi, deoarece s-a observat că acest principiu este extrem de eficace pentru a produce retenţia renală a clorurei de sodiu, a fost denumit provizoriu „electrocortină". După ce s-a lămurit, puţin după aceea, structura acestei substanţe s-a dovedit că este singura dintre steroizi care posedă o grupare aldehidică la carbonul 18 şi atunci i s-a dat numele de *aldosteron*. Descoperirea şi însuşirile acestei substanţe au fost revăzute de către Gaunt şi colab [23].

Structura celor 7 steroizi corticali produşi în mod natural, inclusiv aldosteronul, este redată în fig. 592. Ei sînt extrem de asemănători, diferind doar prin prezenţa sau absenţa grupărilor hidroxil sau cetonă la carbonul 11 şi/sau a α-hidroxilului la carbonul 17. Totuşi, cum este indicat mai jos,

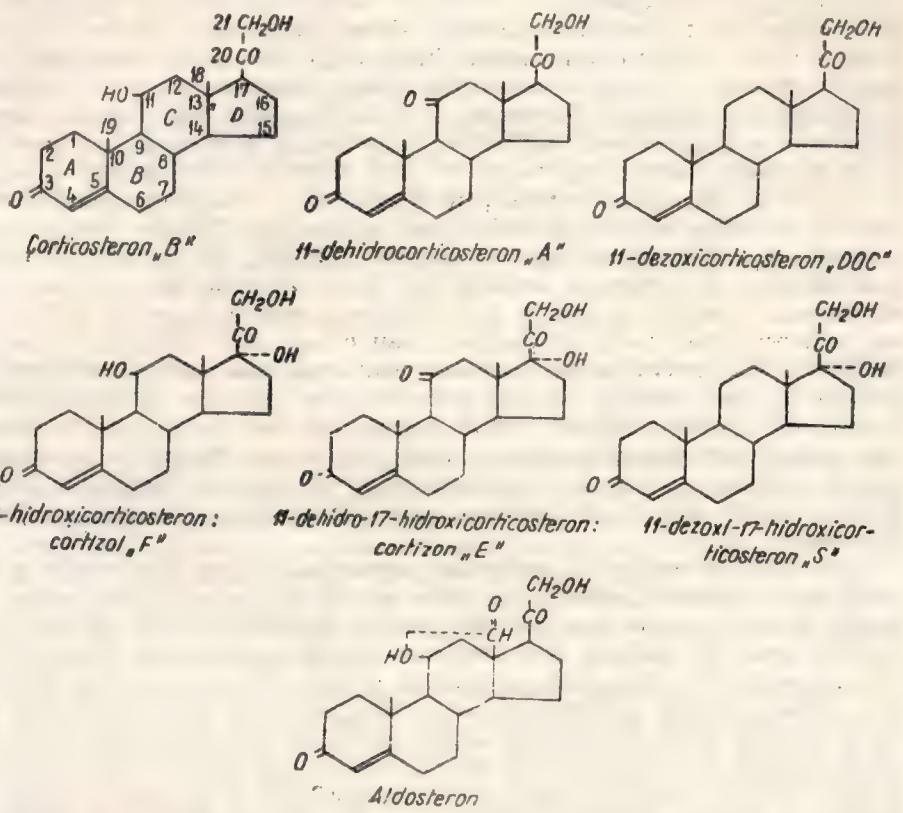


Fig. 592. — Formulele structurale ale steroizilor corticosuprarenali activi. La formula corticosteronului, cifrele şi literele sînt cele utilizate în mod convenţional pentru indicarea configuraţiei compuşilor steroizi. Grupările esenţiale pentru orice tip de activitate hormonală suprarenală sînt: 3-ceto, gruparea nesaturată Δ-4, la inelul A şi lanţul lateral de doi carboni α-cetolic la C-17. Un oxigen la C-11 este caracteristic pentru steroizii suprarenali şi esenţial pentru majoritatea modurilor de activitate.

aceste diferenţe aparent minore, împreună cu aldehida aldosteronului, sînt responsabile pentru diferenţele mari în ce priveşte tipul şi gradul activităţii hormonale manifestate.

Deoarece steroizii corticali puri se obţin din surse naturale numai în cantităţi foarte mici, cercetările fiziologice intense şi utilizarea clinică a acestor substanţe necesită procedee practice de sinteză. Cel dintîi preparat în acest mod, şi care a rămas mai mulţi ani singurul steroid pur disponibil pe scară largă, a fost 11-dezoxicorticosteronul (DOC), sintetizat din steroli vegetali de Reichstein în 1937. De curînd s-a constatat că proprietăţile bio-

logice ale acestui steroid diferă profund de cele ale 11-oxicorticoizilor, care sînt componenţii principali ai extractelor corticosuprarenale. Pentru acest motiv, s-au utilizat mai degrabă extracte decît steroizi puri în majoritatea cercetărilor iniţiale asupra activităţilor fiziologice ale hormonilor corticali, cum se va descrie mai jos. Descoperirea în 1949 a remarcabilelor efecte farmacologice şi terapeutice ale 11-oxicorticoizilor în anumite stări morbide au stimulat eforturile intense pentru sinteza practică a acestor compuşi. Aceasta a fost înfăptuită în sfîrşit între 1952—1954 prin colaborarea mai multor chimişti. Primul 11-oxicorticosteroid preparat a fost 17-hidroxi, 11-dehidrocorticosteronul (compusul E al lui Kendall), care a primit atunci numele de *cortizon.* Următorul a fost 17-hidroxicorticosteronul (compusul F al lui Kendall) ; acesta este numit în mod obişnuit *hidrocortizon,* deoarece se deosebeşte de cortizon numai prin hidroxilul ce înlocuieşte cetona carbonului 11, dar este mai corespunzător denumit *cortizol.* Ulterior, s-au preparat o seamă de substanţe analoge cu steroizii corticali, majoritatea dintre ele deosebindu-se de compuşii înrudiţi (de obicei cortizon sau cortizol) prin nesaturarea catenelor A sau B, prin adăugarea unui halogen la carbonul 9, sau printr-un grup metil în poziţia 2 sau 6, sau prin combinările acestor modificări. Multe din aceste substanţe sînt mult mai active decît steroizii produşi în mod natural. Această activitate mai mare se datoreşte parţial faptului că compuşii sintetici pot fi distruşi mai lent în corp decît substanţele naturale corespunzătoare, dar unele din aceste modificări structurale pot să confere o activitate disproporţionată din anumite puncte de vedere. Aceşti compuşi sintetici sînt utilizaţi astăzi din ce în ce mai mult în scopuri terapeutice.

Produşii de secreţie ai cortexului suprarenal. Natura hormonului suprarenal, aşa cum este secretat de către glandă a fost elucidată numai de curînd. Cum s-a arătat mai sus, din ţesutul glandelor se pot obţine numai cantităţi mici din oricare din numeroşii steroizi suprarenali. Totuşi, după cum s-a arătat cu cîţiva ani mai înainte, sîngele venos recoltat la părăsirea unei glande normale sau excitate este foarte activ din punct de vedere biologic. Aceasta arată că steroizii suprarenali nu sînt depozitaţi în glandă într-o anumită cantitate, ci se formează şi se secretă, cum s-ar zice, la cerere. Analiza sîngelui venos provenit din suprarenală a fost posibilă numai o dată cu dezvoltarea recentă a procedeelor cromatografice corespunzătoare pentru separarea şi identificarea diferiţilor steroizi. Într-un studiu făcut pe numeroase specii, Bush [6] a constatat că în toate cazurile principalii steroizi, din punct de vedere cantitativ, sînt corticosteronul şi cortizolul.

Totuşi, din punct de vedere cantitativ, proporţia acestor doi steroizi variază mult. La om şi la cîine, forma 17-hidroxi (cortizolul) predomină, în timp ce principalul compus la şobolan şi la cîteva alte specii este corticosteronul. Se secretă de asemenea şi cantităţi mai mici de alţi steroizi. În tabelul 48 sînt arătate valorile obţinute la cîine de către Farrell şi colab. [18, 53]. Acestea reprezintă probabil valorile maxime ale secreţiei, deoarece sîngele a fost obţinut chiar în timpul laparotomiei şi cateterizării venei suprarenale. Dovezi disponibile arată o distribuţie relativ similară a tipurilor de substanţe la om. Putem avea o imagine asupra vitezei de secreţie a steroizilor corticali la om din faptul că un bolnav cu boala Addison poate fi bine menţinut prin administrare zilnică de cca 10 mg cortizol împreună cu mici cantităţi de dezoxicorticosteron sau fluorocortizol pentru reţinerea sării.

Produşii de excreţie ai cortexului suprarenal. Din urina umană s-a izolat un mare număr de steroizi diferiţi, unii din ei de origină suprarenală iar alţii din gonade. Majoritatea acestora este excretată sau ca gluconaţi conjugaţi sau ca sulfaţi şi necesită a fi hidrolizaţi înainte de evaluarea lor

Tabelul 48

Steroizii corticali din sîngele venos provenit din glanda suprarenală la cîine*

Steroidul	*Cîine normal* g/kg/oră	*Cîine hipofizectomizat* g/kg/oră
Cortizol	32 (23—46)	2—3
Corticosteron	13	1—2
Dezoxicortizol („S")	4	0,3
Dezoxicorticosteron	0,3	0,04
Aldosteron	0,3	0,14

* Mediile de la 8 sau mai multe observaţii (Farrell şi colab, *Amer. J. Physiol.*, 1955, *182* : 269.).

chimică sau biologică. Dintre steroizii în legătură evidentă cu hormonii corticali, majoritatea sînt compuşi inactivi în care unul sau mai multe din detaliile structurale esenţiale au fost pierdute sau modificate într-un anumit mod. Principalii metaboliţi de acest tip sînt consideraţi astăzi a fi derivaţii „tetrahidro", adică, aceia la care singura modificare faţă de forma originală a fost adăugarea de hidrogen la inelul A pentru a forma derivatul hidroxilat saturat în locul cetonei nesaturate. O altă reducere poate avea loc şi la cetona de la C 20 din lanţul lateral.

Steroizii suprarenali activi sînt secretaţi nemodificaţi numai în cantităţi foarte mici. Aşa cum s-a putut verifica prin testul depozitării de glicogen, debitul aşa-numiţilor „glucocorticoizi" se ridică în mod normal la un echivalent de mai puţin decît 0,1 mg/zi de cortizon şi nu depăşeşte cîteva miligrame pe zi chiar în cazul de hipercorticism extrem. O serie de metode chimice prin care se măsoară diferite grupe dă valori mai ridicate. De exemplu, „steroizii reductori", care conţin lanţul lateral α-cetol la C 17 şi care vor reduce în consecinţă soluţiile alcaline de cupru, conţin toţi steroizi suprarenali activi precum şi numeroşi compuşi inactivi; ei se găsesc în urina normală în cantităţi mai mari decît glucocorticoizii şi pot fi excretaţi în cantităţi considerabile (pînă la 20 mg) în cazuri de hiperfuncţie suprarenală. O altă metodă chimică utilizată larg astăzi se bazează pe structura triozică a lanţului lateral al steroizilor suprarenali conţinînd grupa 17-hidroxil. Acest fapt permite formarea unei ozazone cu fenilhidrazina, care poate fi măsurată spectrofotometric (reacţia Porter-Silber). Acest procedeu este net specific pentru steroizii corticali; dar el cuprinde substanţe inactive ca 17-hidroxi DOC (compusul S al lui Reichstein) ca şi derivaţi ai cortizonului şi cortizolului şi nu măsoară corticosteronul sau metaboliţii acestuia sau steroizii reduşi la nivelul oxigenului de la C 20. Este aşadar evident că, întrucît nici o metodă biologică sau chimică nu poate măsura toţi compuşii de origine suprarenală, ne putem aştepta ca încercările de a obţine

un indice specific al funcţiei corticale prin măsurarea unui singur tip de produs de excreţie să aibă un succes redus [58].

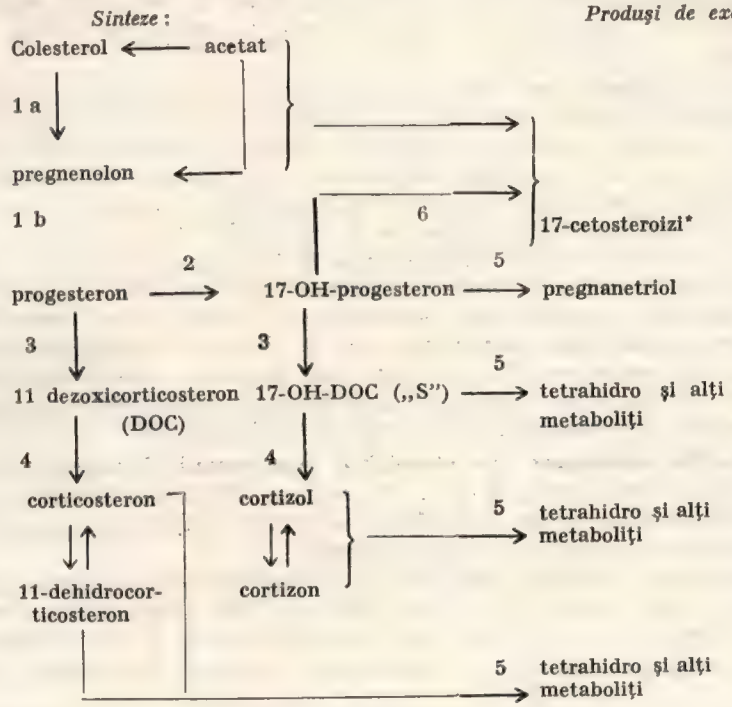
O altă categorie de compuşi găsiţi în urină sînt de asemenea parţial corelaţi cu cortexul suprarenal [47]. Aceştia sînt 17-cetosteroizii neutri (adică nefenolici), substanţe care poartă un singur atom de oxigen la C 17 mai degrabă decît un lanţ lateral şi care se identifică prin anumite reacţii de culoare ale acestui grup. În această clasă se cuprind cîţiva dintre androgeni ca şi o serie de compuşi inactivi (în afara estronei, care este un fenol şi un 17-cetosteroid). Aceste substanţe sînt excretate de bărbaţii şi femeile adulte în cantităţi variabile, media pentru bărbaţii normali depăşind întrucîtva media pentru femei sau pentru bărbaţii castraţi. La bolnavii cu boala Addison, se excretă numai cantităţi mici de cetosteroizi, în timp ce la subiecţii cu hiperplazie suprarenală sau cu tumori suprarenale cantităţile pot fi excesiv de mari. Astfel, 17-cetosteroizii provin în parte din testicule dar mai ales din ţesutul suprarenal. Totuşi, aceste substanţe nu sînt produşi metabolici principali ai steroizilor suprarenali normali, deoarece se excretă numai mici cantităţi de 17-cetosteroizi chiar după administrarea unor cantităţi destul de mari de hormoni corticali. După cum se indică mai jos, 17-cetosteroizii par să fie mai degrabă produşi secundari ai activităţii corticale, sau în unele cazuri ei pot fi consideraţi ca produşi anormali.

Biogeneza steroizilor suprarenali. Mecanismul de formare al steroizilor corticali implică elemente importante pentru înţelegerea fiziologiei normale a glandei suprarenale şi a devierilor patologice ale funcţiunii sale. Acest mecanism a fost studiat mai ales prin două metode: prima, identificarea şi controlul produselor de excreţie în condiţii de hiperactivitate suprarenală sau după administrarea substanţelor intermediare presupuse a intra în formarea hormonilor, sau, a doua metodă, prin studierea reacţiilor produse de ţesutul suprarenal izolat [31]. Comparînd produşii obţinuţi din foarte multe asemenea experienţe, este posibil astăzi să elaborăm o schemă a căilor pe care steroizii corticali sînt sintetizaţi *in vivo*.

După cum se ştie de multă vreme, colesterolul apare în mod normal în cortexul suprarenal în concentraţii foarte ridicate şi se elimină atunci cînd glanda este stimulată activ. Aceasta sugerează că colesterolul poate fi principalul precursor al hormonilor steroizi, şi acest lucru a fost confirmat de cercetările cu sterol marcat. Totuşi, atît colesterolul cît şi hormonii pot fi formaţi *de novo* din molecule mici ca acetaţii şi astfel nu este sigur că colesterolul este unicul precursor. Dovezi actuale sugerează că se poate produce o steroidogeneză minimă fără formare de colesterol ca intermediar; totuşi, pentru formarea rapidă a hormonului (ca după stimulare), sursa principală este probabil colesterolul preformat.

Dovezile disponibile arată că etapele dintre colesterol şi hormonii finiţi apar în ordinea arătată în diagrama de mai jos. Îndepărtarea precoce a lungului lanţ lateral şi oxidarea inelului A (faza 1) are ca rezultat formarea progesteronului, care apare acum ca intermediarul cheie. Faza următoare (2), hidroxilarea la nivelul C 17, nu este obligatorie; însă, dacă apare, ea precede reacţiile ulterioare. Aceasta are ca rezultat formarea a două serii de compuşi, cei cu şi cei fără 17-hidroxil. După cum s-a arătat mai sus, preponderenţa relativă a acestor două serii de steroizi variază în raport cu specia. La om ca şi la multe alte specii, seria 17-hidroxil este cea mai importantă din punct de vedere cantitativ. Faza următoare (3), care se produce fie cu progesteron, fie cu 17-OH-progesteron, este hidroxilarea la

nivelul C 21 ; în sfîrşit, în faza a 4-a, oxigenul este introdus la C 11 pentru a forma corticosteronul sau cortizolul. Oxidarea hidroxilului la nivelul C 11, cu formarea dehidrocorticosteronului (compusul A) sau cortizonului, poate avea loc ; în acest caz, însă, ea este rapid reversibilă. Mecanismul ulterior



* Include androgenii. Mulţi din aceştia sînt oxigenaţi la C 11, ca în etapa a 4-a.

Reacţii : 1. a. Eliminarea lanţului lateral al colesterolului
b. Formarea grupării Δ-4,3-ceto
2. 17-hidroxilare
3. 21-hidroxilare
4. 11-hidroxilare
5. Inactivarea prin reducerea inelului A, precum şi a grupei 20-ceto
6. Eliminarea catenelor laterale C 20, 21

al hormonilor steroizi, ca formarea derivaţilor inactivi tetrahidro, are loc mai ales după ce hormonii au fost secretaţi de către suprarenală, în ficat şi posibil şi în alte regiuni ale corpului.

Formarea 17-cetosteroizilor nu a fost clarificată în amănunt. Se ştie că lanţurile laterale ale 17-hidroxisteroizilor sînt destul de rapid scindate pentru a produce 17-cetosteroizi, iar 17-hidroxiprogesteronul a fost prezentat ca dînd naştere unor anumite substanţe din acestea (faza a 6-a) precum şi produşilor de reducere similari steroizilor tetrahidrocorticali (pregnantriol ; faza a 5-a). În anumite boli ale glandei suprarenale, aceste modificări apar împreună : formarea androgenilor şi excreţia 17-cetosteroizilor şi a pregnantriolului sînt aproximativ paralel mărite. În consecinţă s-a presupus

că 17-cetosteroizii pot proveni în parte ca produşi secundari în acest stadiu al steroidogenezei. Altă dovadă asupra naturii chimice ne face, totuşi, să presupunem că unii cetosteroizi sau toţi pot să se formeze într-un stadiu mai timpuriu.

Nici poziţia aldosteronului în această schemă nu este încă sigură. Unele dovezi indirecte sugerează că acest hormon ar putea să derive din corticosteron.

La unii indivizi, una sau alta din etapele sintezei poate să lipsească. Aceasta duce la carenţa relativă sau absolută a steroizilor suprarenali normali, la o secreţie crescută de ACTH ca răspuns la această deficienţă şi la mărirea consecutivă a glandei suprarenale şi supraproducţia de produşi intermediari şi substanţe înrudite. În majoritatea cazurilor care au fost studiate în amănunt, hidroxilarea la nivelul C 21 (faza a 3-a) pare să fie limitată, iar în alte cazuri oxigenarea la C 11 (faza a 4-a) este deficientă. Produsele caracteristice de excreţie cuprind pregnantriolul şi compuşii înrudiţi şi cantităţi anormale de 17-cetosteroizi. Starea, care este denumită hiperplazie suprarenală congenitală, are ca simptome principale virilizarea sau maturitatea precoce. Acestea sînt fără îndoială consecinţele supraproducţiei de 17-cetosteroizi androgeni care însoţeşte hipertrofia compensatoare a suprarenalelor ce rezultă din insuficienţa fundamentală.

Acţiunile hormonale ale steroizilor suprarenali. Evaluarea fiziologică a hormonilor corticosuprarenali a întîmpinat dificultăţi deosebite datorită diversităţii efectelor ce pot fi atribuite activităţii corticale şi datorită numărului diverşilor steroizi care au fost obţinuţi.

S-a încercat controlul cantitativ al extractelor sau al compuşilor izolaţi prin numeroase metode [10, 11]. Procedeele cele mai obişnuite se bazează pe efectele observate la animalele suprarenalectomizate în ce priveşte:

1) menţinerea vieţii şi a compoziţiei normale a lichidelor corpului la cîini;

2) creşterea şi supravieţuirea la şobolani tineri;

3) protecţia împotriva *stress*-ului, ca de exemplu frigul;

4) capacitatea de lucru a muşchilor în timpul stimulării continui;

5) depozitarea de glicogen în ficatul şobolanilor sau şoarecilor în inaniţie;

6) involuarea ţesutului limfoid, cum ar fi a timusului;

7) dispariţia limfocitelor circulante, sau, mai frecvent a eozinofilelor sanguine;

8) inhibarea anumitor tipuri de reacţii inflamatoare.

S-au efectuat de asemenea determinări la animalele normale referitor la:

9) retenţia de sodiu sau de sodiu radioactiv, sau

10) reducerea raportului de excreţie a sodiului radioactiv şi a potasiului radioactiv.

În tabelul 49 sînt selecţionate date care prezintă evidenţa comparativă a acţiunilor steroizilor suprarenali prin unele din aceste metode. Bazele fiziologice ale acestor teste sînt discutate ceva mai jos.

Pe baza comparaţiilor de genul celor prezentate în tabelul 49, s-au putut deosebi două tipuri principale de steroizi corticali: aceia care sînt mai activi în reţinerea sării şi în menţinerea vieţii, avînd ca tip reprezentativ dezoxicorticosteronul şi denumiţi frecvent „mineralocorticoizi", şi

aceia de tipul cortizonului şi cortizolului care sînt relativ inactivi din aceste puncte de vedere, dar care sînt mai activi în numeroase alte acţiuni caracteristice ale corticosteroizilor, ca protecţia împotriva „suprasolicitării" sau în metabolismul care interesează hidraţii de carbon şi proteinele. Ultimul grup

Tabelul 49

Eficienţa relativă a steroizilor corticosuprarenali

	În comparaţie cu dezoxicorticosteronul = 100			*În comparaţie cu cortizolul = 100*			
	Menţinerea cîinilor adrenalectomizaţi[a]	Retenţia de sare[b]	Raportul excreţiei $Na^{\oplus}/K^{\oplus}$	Depozitarea glicogenului hepatic[d]	Travaliul muscular (Ingle)[d]	Involuţia timusului[e]	Inhibarea inflamaţiei[b]
Steroizi naturali							
Cortizol 17-OH corticosteron, hidrocortizon (F)	3—5	±	7	100	100	100	100
Cortizon 17-OH, 11-Dehidrocorticosteron (E)	3—5	±	6	65	62	65	30—75
Corticosteron (B)	15	+	14	35	30	28	30
11-Dehidrocorticosteron (A)	12	+	7	30	20	23	30
17-OH, 11-Dezoxicorticosteron (S)	?	3	8	<1	<1	0	0
11-Dezoxicorticosteron (DOC)	100	100	100	<1	<1	0	0
Aldosteron	2 000—4 000	3 000—4 000	12 000	20—30	+	+ §	?
Steroizi sintetici							
Prednisolon (Δ-1 cortizol)	1	±		300—400		400	300
9 α-Fluorocortizol	900	500		1 200		900	700—1 300

± Efect variabil, pozitiv sau negativ. + Efect pozitiv, neevaluat cantitativ.
§ Efect important asupra timusului cu preparate impure; activitate eozinopenică, 25.
a Swingle şi colab. [70].
b Singer şi Borman [66]; Lyster şi colab. [45]; Chen şi Wichel [7]; Stattford şi colab. [67].
c Simpson şi Tait [63]; Grundy şi colab. [27].
d Dorfman [10].
e Stephenson [68].

de steroizi este numit în mod obişnuit grupul „11-oxicorticoizilor", deoarece s-a constatat că ei se pot deosebi de „mineralocorticoizi", datorită acestor elemente fundamentale; sau adesea ei sînt numiţi „glucocorticoizi", în legătură cu efectele lor asupra glicogenezei din ficat. Totuşi, datele obţinute mai recent asupra steroizilor „mai noi" arată că această distincţie nu este totală. Aldosteronul, cea mai activă substanţă cunoscută, în legătură cu retenţia renală de sare, este el însuşi un 11-oxicorticoid şi are aproape acelaşi grad de activitate ca glucocorticoid ca şi compusul înrudit, corticosteronul. În plus oxicorticoizii halogenaţi, ca fluorocortizolul, sînt de asemenea foarte

activi în ce privește retenția salină dar în același timp ei sînt de cîteva ori mai eficienți ca glucocorticoizi decît substanțele înrudite ce se produc în mod natural. Deși este totuși indicat să facem distincția între steroizii care sînt foarte activi în metabolismul mineral și cei care nu sînt, proprietățile „glucocorticoide" ale acestor substanțe nu sînt în mod necesar invers corelate față de acțiunea lor „mineralcorticoidă".

Menținerea vieții și retenția de sodiu. Toți corticosteroizii ce se produc în mod natural, înregistrați în tabelul 49, ca și extractele de țesut suprarenal din care ei au fost obținuți inițial, pot menține viața și o aparență de sănătate la animalele suprarenalectomizate. Totuși, cum rezultă din tabel, gradul activității fiecărui steroid diferă considerabil. Deoarece eficiența lor din acest punct de vedere este strict paralelă cu respectiva lor activitate în retenția de sodiu, reiese că acest din urmă efect reprezintă factorul cel mai critic pentru menținerea vieții. Acest lucru concordă cu faptul, menționat mai înainte, că aprovizionarea suplimentară numai cu săruri de sodiu este de ajuns pentru a menține un subiect cu insuficiență suprarenală. Totuși, corectarea prin corticosteroizi a perturbărilor critice de distribuire a electroliților și apei nu rezultă numai din ameliorarea simptomelor, ca în cazul tratamentului cu clorură de sodiu, ci se datorește efectelor specifice asupra tubilor renali [3, 29, 55]. La animalele normale sau suprarenalectomizate, mici cantități de steroizi fac să crească reabsorbția ionului de sodiu în tubul distal și în mod obișnuit măresc și *clearance*-ul ionului de potasiu. Concentrațiile electroliților în lichidele corpului subiectului cu deficiență se restabilesc astfel, iar presiunea normală și volumul normal al sîngelui sînt menținute. Ca și în tratamentul cu clorură de sodiu, efectele indirecte ale insuficienței corticale sînt de asemenea abolite, iar funcția renală, apetitul, digestia și creșterea pot fi toate complet restabilite prin acești steroizi.

Deși mecanismul de acțiune al „mineralocorticoizilor" este diferit de cel al tratamentului salin, efectele lor seamănă cu cele ale sării prin faptul că tind să se limiteze de fapt la refacerea stării hemodinamice și a fenomenelor ei însoțitoare. Dezoxicorticosteronul nu are alte acțiuni demne de menționat și nu poate substitui în întregime secreția corticală normală. Aldosteronul, hormonul normal pentru reținerea sării, are și alte proprietăți pe lîngă efectul său asupra tubilor renali [34, 64] dar acest steroid este atît de important în retenția salină, acționînd chiar în cantități foarte mici, încît efectele sale practice sînt în realitate limitate la metabolismul mineral. Același lucru se aplică într-o mai mică măsură la corticoizii halogenați; o cantitate optimă pentru retenția sodiului este insuficientă pentru a substitui o secreție suprarenală normală. Astfel, deși mineralocorticoizii sînt capabili să mențină viața prin importantele lor efecte fiziologice asupra funcției renale, aceste substanțe nu asigură completa substituire a funcției corticale.

Înainte de descoperirea aldosteronului, nu se cunoștea identitatea substanței sau substanțelor responsabile pentru activitatea de reținere a sării a secreției suprarenale. Chiar despre dezoxicorticosteron nu se știa că ar fi secretat în cantități suficiente; dar, deoarece toți steroizii activi prezintă un oarecare grad de activitate, s-a presupus că un amestec oarecare de hormoni cunoscuți ar fi poate suficient. Totuși, astăzi eficiența foarte mare a aldosteronului pune în evidență faptul că acest steroid este principalul hormon activ din acest punct de vedere. Din cifrele de secreție a steroizilor la cîine, prezentate în tabelul 48, coroborate cu datele eficienței

relative din tabelul 49, Farrell şi colab. 18 au calculat că aldosteronul reprezintă aproximativ 70% din activitatea de reţinere a sării din sîngele venos provenit din glanda suprarenală la animalul normal, corticosteronul aproximativ 25—30%, iar dezoxicorticosteronul numai 1%. Datele disponibile arată o proporţie similară din aceste puncte de vedere şi la alte specii, cu excepţia că corticosteronul poate fi ceva mai mult sau mai puţin important în concordanţă cu cantitatea secretată.

Efectele „oxicorticoide". Steroizii suprarenali oxigenaţi la C 11, spre deosebire de compuşii dezoxi corespunzători, sînt capabili să amendeze toate anomaliile observate la animalele suprarenalectomizate. După cum se vede în tabelul 49, deşi diferiţii steroizi variază ca eficienţă relativă, ei desfăşoară acţiuni strict paralele asupra depozitării de glicogen hepatic, asupra efectuării travaliului muscular, în acţiunea involutivă asupra timusului şi în inhibarea inflamaţiilor. Din datele existente în prezent, se obţin de asemenea cam aceleaşi acţiuni relative în ce priveşte efectele catabolice ale azotului, dispariţia limfocitelor şi eozinofilelor sanguine, distribuirea apei în corp şi excreţia ei, precum şi în ce priveşte protejarea subiecţilor cu insuficienţă suprarenală faţă de *stress*, ca traumatismul chirurgical, hemoragia, frigul sau administrarea unor anumite medicamente. Pare deci verosimil că toţi steroizii acestei clase au în mare parte aceeaşi acţiune şi aceeaşi funcţie, diferind numai prin eficienţa cantitativă. Cei doi steroizi cunoscuţi ca reprezentînd majoritatea secreţiei normale suprarenale, cortizolul şi corticosteronul sînt absolut tipici pentru această categorie.

Efectele acestor steroizi se demonstrează cel mai uşor la animalele suprarenalectomizate. Totuşi, dacă se administrează doze suficient de mari, se pot obţine în majoritatea cazurilor efecte exagerate sau „supranormale" la subiecţii intacţi. Dificultatea de a obţine un răspuns exagerat poate fi explicată parţial prin suprimarea propriei secreţii suprarenale a animalului în prezenţa excesului de hormoni (vezi mai jos); sau, în unele cazuri răspunsul este limitat de alţi factori decît cantitatea hormonului cortical. Cu o doză suficientă de oricare dintre oxicorticoizi pot fi produse următoarele efecte la subiecţi normali sau cu insuficienţă suprarenală:

1) La şobolanii sau şoarecii *à jeun*, se produce în cîteva ore o creştere marcată a glicogenului hepatic (tabelul 50). Glicemia creşte într-un grad

Tabelul 50

Efectele extractelor corticosuprarenale asupra depozitelor de hidraţi de carbon şi asupra excreţiei de azot la şobolanii normali *à jeun* *

	Glicogenul hepatic	*Glicogenul muscular*	*Glucoza din sînge şi din lichidul tisular*	*Glucoza totală*	*Azot excretat* (12 ore)
Şobolani netrataţi	7	253	37	297	54
Trataţi cu extract cortical la fiecare oră	79	260	54	383	81
Creştere	72	nesemnificativă	17	89**	27**

* Ţinuţi fără hrană 24 ore, cu tratament în ultimele 12 ore. Toate valorile sînt exprimate în mg/100 g greutate corporală.

** A se observa că raportul dintre glucoza suplimentară şi azotul suplimentar este de 3,3 arătînd că hidraţii de carbon nou apăruţi s-ar putea să fi provenit toţi din proteinele corporale metabolizate în timpul acestei perioade.

(După Long şi colab., *Endocrinology*, 1940, *26*: 309).

redus, iar glicogenul muscular nu se modifică în mod apreciabil. Prin urmare, glicogenul din ficat trebuie să se fi format de curînd din precursori nehidrocarbonaţi. Întrucît această creştere a hidraţilor de carbon din corp este însoţită de o creştere intensă a excreţiei azotului, este clar că hidraţii de carbon nou formaţi provin din proteinele descompuse sub influenţa hormonului [43]. Aceleaşi concluzii trebuie să rezulte din creşterea paralelă a glucozei şi a excreţiei de azot, observate cînd se administrează steroizi animalelor suprarenalectomizate florizinizate. Steroizii corticali în exces au un efect slab asupra formării de glicogen din aminoacizii exogeni. Deci, aici acţiunea corticosteroizilor nu se exercită asupra proceselor de gliconeogeneză *în sine*, ci mai degrabă asupra furnizării de aminoacizi din proteinele corpului.

2) S-a observat că steroizii suprarenali oxigenaţi au în general acelaşi efect catabolic asupra metabolismului proteinelor. La animalele *à jeun* excreţia de azot este de obicei mărită, iar la subiecţii alimentaţi o balanţă azotată negativă este obişnuită; administrînd o doză exagerat de mare de hormoni se poate produce o pierdere serioasă de substanţă corporală. Majoritatea organelor corpului sînt interesate în această împrejurare. Ţesutul limfoid manifestă efectele cele mai intense dar şi pielea, muşchii şi multe organe interne suferă de asemenea pierderi grave de substanţă [62]. S-a observat la animalele eviscerate cărora li s-au administrat corticosteroizi [5] o creştere a azotului aminat din plasmă. Pe de altă parte, ficatul prezintă în mod obişnuit modificări mici, sau poate chiar să crească în dimensiuni. Aceasta este uşor de înţeles, deoarece aminoacizii ce provin din ţesuturile periferice trebuie să fie toţi canalizaţi prin ficat pe măsură ce sînt cataboliţi. Deşi creşterea catabolismului proteic datorită hormonului cortical este în mod obişnuit unul din efectele sale cele mai proeminente, aceasta nu este o acţiune absolut obligatorie; ea poate fi modificată sau chiar abolită prin administrarea unui exces de hidraţi de carbon sau de săruri de potasiu, precum şi de alţi factori. Cantităţi mai mici de hormoni corticali administraţi singuri au un efect relativ redus asupra pierderii de azot, dar cînd se administrează în condiţii care în mod normal tind să provoace pierderea de azot (ca în timpul postului, traumatismelor, anoxiei sau altor fenomene asemănătoare), hormonul cortical poate accelera sau mări răspunsul catabolic [16, 37]. La subiectul suprarenalectomizat, la care răspunsul altfel nu apare, hormonii corticali joacă un rol permisiv faţă de efectul catabolic al azotului [15, 34, 35].

3) Cînd se administrează la şobolani cantităţi destul de mari de steroizi suprarenali oxigenaţi, gravitatea diabetului preexistent se poate accentua; pe de altă parte la animalele intacte hrănite forţat cu un regim bogat în hidraţi de carbon, se poate produce glicozurie *de novo* [36, 38]. Întrucît în aceste condiţii excreţia de azot nu este atît de mult crescută ca glicozuria, s-a considerat că hormonii trebuie să inhibe utilizarea hidraţilor de carbon şi să acţioneze în sensul sporirii producerii lui. În lucrările recente făcute cu glucoză radioactivă, s-au observat puţine dovezi cu privire la perturbarea oxidării hidraţilor de carbon, dar s-a observat o diluare masivă a glucozei cu hidraţi de carbon neizotopici — adică, o valoare ridicată a gluconeogenezei — la animalele cărora li s-a administrat cortizon în exces [75]. Astfel, în mod evident, gluconeogeneza mărită dintr-o cauză oarecare este principalul factor care contribuie la efectul „diabetogen" al

hormonului cortical; nu se știe însă dacă nu participă și alte activități hormonale, cum sînt cele ce influențează formarea grăsimii. S-a observat uneori o glicozurie sau scăderea toleranței la glucoză la subiecții umani cărora li s-au administrat cantități mari de cortizon sau hidrocortizon.

4) Distribuirea apei și sărurilor în corp și excreția apei pot fi influențate de corticosteroizii activi independent de orice acțiune pe care ei o pot avea asupra excretării renale a electroliților. Dacă insuficiența renală este lăsată să se dezvolte la animalele suprarenalectomizate și dacă, fără a li se da apoi alimente, apă sau săruri, sînt tratate cu cantități adecvate de hormoni corticali, volumul lichidului extracelular și presiunea sanguină se restabilesc, hemoconcentrația scade, iar animalul devine din nou activ și puternic, chiar dacă concentrația electroliților din plasmă rămîne anormală [69, 71]. Eliminarea apei intracelulare și creșterea evidentă a electroliților circulanți [21] par să rezulte din modificările „permeabilității" celulare sau, poate mai exact, din modificările reactivității capilarelor, care la rîndul lor vor afecta permeabilitatea.

În legătură cu acest fenomen probabil se observă frecvent diureza apoasă consecutivă administrării unui exces de hormoni corticali la subiecți normali sau la subiecți cu insuficiență suprarenală [22]. Acest fapt este cu deosebire evident în cazul unei încărcări cu apă. 17-corticoizii, ca de exemplu cortizolul, sînt cele mai active substanțe în această privință, așa cum sînt și în toate celelalte aspecte ale funcției corticale cu excepția retenției de sare. În consecință, deși acești steroizi pot mări de fapt reabsorbția tubulară renală a sodiului pînă la un grad oarecare, efectul lor obișnuit este de a produce, nu retenția salină, ci o pierdere de săruri o dată cu apa excretată.

5) Steroizii suprarenali oxigenați la C 11 manifestă efecte izbitoare asupra unor anumite țesuturi de origine mezenchimală. Numărul limfocitelor și eozinofilelor circulante este considerabil scăzut la o oră sau două după administrarea acestor compuși [13, 74] iar ulterior timusul și ganglionii limfatici pot să sufere o involuție puternică [2, 14]. Efecte similare se constată în condiții de *stress* moderat la animalul intact, nu însă în absența suprarenalelor. Această observație a lui Seyle a dus pentru prima oară la concepția unei „reacții de alarmă" generalizată ce cuprinde răspunsul cortexului suprarenal la excitația nespecifică. Totuși, ca și în efectul catabolic al azotului, cantități mici de steroizi corticali, care au un efect redus prin ei înșiși, pot favoriza intens acțiunile altor factori perturbanți. Mecanismul efectului „timolitic" nu este deloc cunoscut. El pare să fie în strînsă legătură cu acțiunea catabolică generală a steroizilor, și el poate să reprezinte un alt aspect al aceluiași efect manifestat de un tip de țesut deosebit de sensibil.

6) Dacă se administrează steroizi activi în exces timp de cîteva ore sau zile, ei afectează intens răspunsul inflamator al țesuturilor în numeroase împrejurări: reacțile inflamatoare locale la contactul cu substanțele iritante sînt mult diminuate sau întîrziate, reacțiile de hipersensibilitate tind să fie suprimate, vindecarea rănilor și dezvoltarea țesutului fibros este întîrziată, iar capacitatea normală a țesuturilor de a localiza anumiți agenți infecțioși poate fi considerabil diminuată [12, 24, 49, 74]. Ameliorarea simptomatică a artritei reumatoide, observată în timpul tratamentului cu cortizon sau ACTH, comunicată de Hench și colaboratorii săi [32], rezultă probabil

din suprimarea unei reacţii inflamatoare, iar rezultatele spectaculoase ale acestor hormoni în boala serului şi în alte stări de hipersensibilitate acută se datoresc desigur acestui efect [74]. Deşi această modificare a reacţiilor obişnuite ale ţesuturilor este utilă în numeroase cazuri, cum sînt cele menţionate, ea poate fi net vătămătoare în alte împrejurări, deoarece răspunsul inflamator este o parte a mecanismului normal prin care se combate infecţia şi se înlesneşte vindecarea ţesuturilor. Aceste acţiuni ale steroizilor corticali pot fi corelate cu efectele catabolice generale ale azotului şi /sau cu acţiunile limfolitice ale hormonilor; dar mecanismul de bază nu este încă cunoscut.

7) Steroizii corticali, administraţi în doză suficientă, sînt capabili să restabilească complet, sau aproape complet, rezistenţa subiecţilor cu insuficienţă suprarenală la diferite solicitări ca: frigul, substanţele toxice etc. [49]. Exerciţiul forţat prelungit, ca în testul travaliului muscular Ingle, poate fi considerat ca un tip de efort generalizat destul de intens, iar restabilirea capacităţii animalelor suprarenalectomizate de a efectua un travaliu muscular prelungit poate fi un alt exemplu de asemenea „rezistenţă". Corticosteroizii readuc la normal şi răspunsurile constrictoare ale capilarelor la agenţii presori [20, 51]. În majoritatea acestor efecte oxicorticoizii sînt steroizii cei mai eficienţi, însă şi cei de tip „mineralocorticoid" pot contribui la efectul protector în unele împrejurări. Nu există dovezi convingătoare că hormonii corticali pot mări apreciabil rezistenţa indivizilor normali la solicitările nespecifice. Este probabil că cel puţin o parte din acţiunea protectoare a corticosteroizilor faţă de solicitări de diferite feluri se datoreşte redistribuirii apei şi sărurilor, menţinerii răspunsurilor presoare şi activităţilor similare, permiţînd astfel o adaptare hemodinamică adecvată la nevoile schimbătoare ale mediului intern şi extern.

Aşa cum este cazul cu insuficienţa suprarenală, multiplele acţiuni ale oxisteroizilor nu sugerează încă un punct de activitate unic care să poată explica toate efectele lor. Dacă există un punct comun funcţional, el pare să fie reprezentat de integritatea funcţională a membranelor multor tipuri de celule. Sensul real al activităţii se poate exercita fie asupra mecanismelor intracelulare care asigură fenomenele de membrană, fie asupra permeabilităţii membranelor înseşi — sau chiar, aşa cum sugerează unele observaţii, asupra proprietăţilor „substanţei fundamentale" care este mediul de transport către interiorul şi în afara celulelor.

Hiperfuncţia cortexului suprarenal apare destul de rar la om. În forma ei clasică, cunoscută ca sindromul Cushing, ea se caracterizează printr-un facies particular cu rotunjirea feţei şi depunere localizată de grăsime la nivelul umerilor şi trunchiului, prin pierderea proteinelor corporale, osteoporoză, piele fragilă şi slabă vindecare a rănilor, prin slăbiciune, rezistenţă la insulină, şi adesea prin hipertensiune [1]. Tumorile corticosuprarenale secretă adesea substanţe androgene în exces, producînd virilism la femei şi maturitate precoce la indivizii tineri.

Raportul dintre hipofiză şi cortexul suprarenal. Funcţia cortexului suprarenal este controlată aproape complet de către hormonul adrenotrofic din adenohipofiză (ACTH). Animalele hipofizectomizate nu mor în mod obişnuit prin insuficienţă corticosuprarenală, deşi, exceptînd perturbările grave ale metabolismului electrolitic, ele prezintă toate celelalte anomalii ale suprarenalectomiei descrise mai sus. Rezultă de aici că, sau steroizii

normali continuă să fie secretaţi în cantităţi foarte mici, sau, aşa cum au arătat Deane şi Greep [8, 9], pe baza studiului morfologic al cortexului suprarenal, formarea de glucocorticoizi încetează, dar corticoizii cu acţiune asupra sării continuă să fie secretaţi de către o regiune a cortexului (zona glomerulară). S-a constatat în prezent că acest din urmă caz este mult mai aproape de realitate. Analiza sîngelui venos suprarenal la cîini (tabelul 48) şi la şobolani a arătat că, pe cînd debitul (maximal) al majorităţii corticosteroizilor scade la niveluri joase la cîteva ore după hipofizectomie, debitul aldosteronului rămîne aproximativ la jumătate din valoarea normală [18, 53, 65]. De asemenea, cînd se incubează *in vitro* fragmente din glandele suprarenale ale şobolanilor, aldosteronul este produs mai ales în zone situate imediat sub capsulă [25], aşa cum s-a preconizat în studiile lui Deane şi Greep.

După hipofizectomie, valorile de secreţie ale tuturor steroizilor — formele inactive ca şi hormonii principali — cu excepţia aldosteronului, se reduc aproximativ în aceeaşi proporţie (tabelul 48). Acest fapt, împreună cu dovezile mai evidente despre efectele ACTH asupra biogenezei steroizilor din suprarenală [31], arată că acţiunea hormonului trofic nu se exercită asupra uneia din etapele tardive ale sintezei substanţelor active. În schimb, efectul trebuie să se exercite asupra gradului de asigurare a vreunui precursor iniţial, ca pregnenolona (etapa 1 a sau 1 b). Formarea aldosteronului din corticosteron ar fi atunci similară altor transformări în ce priveşte independenţa sa faţă de ACTH. Aldosteronul constituie în mod normal numai o mică parte din secreţia totală de steroizi (aproximativ 1%). Întrucît după hipofizectomie secreţia de steroizi nu este abolită ci numai redusă la aproximativ 10% din normal, aldosteronul continuă să reprezinte numai o fracţiune mică din debitul total de steroizi, chiar şi în absenţa ACTH. Prin urmare, deşi proporţia formării precursorului comun prezumat al tuturor steroizilor trebuie să fie scăzută după hipofizectomie, debitul de aldosteron poate să rămînă în proporţii aproape normale, indiferent dacă hormonul trofic este prezent. Ceilalţi factori care controlează secreţia aldosteronului vor fi discutaţi mai jos.

Administrarea de ACTH la animale normale sau hipofizectomizate este urmată de toate consecinţele inerente unei secreţii mărite de glucocorticoizi — pierdere de azot, gluconeogeneză, limfoliză, inhibarea inflamaţiei etc. — iar animalele hipofizectomizate prezintă şi o rezistenţă mărită la *stress*. Se mai constată în mod obişnuit şi un oarecare grad de retenţie salină, indicînd probabil o oarecare creştere a secreţiei de aldosteron. De obicei mărirea debitului 17-cetosteroizilor însoţeşte sporirea secreţiei de hormoni corticali. Cum s-a arătat prin analiza sîngelui venos ce iese din suprarenale, creşterea secreţiei hormonale se produce la cîteva minute după injecţia de ACTH [52]. Dacă se continuă mai multe ore sau zile administrarea de ACTH, se produc modificări histologice indicînd o creştere a activităţii corticale; şi, după cîteva zile, se produce o mărire considerabilă a glandei. Un efect timpuriu şi izbitor al ACTH asupra suprarenalei este reducerea conţinutului ei în acid ascorbic. Această acţiune este baza unui test foarte specific şi foarte sensibil pentru activitatea ACTH din preparatele hipofizare şi din lichidele corporale cînd acestea sînt administrate animalelor hipofizectomizate; la animalele intacte, testul poate fi utilizat ca un indicator al secreţiei endogene de ACTH [59, 61].

Cînd un animal este menţinut în condiţii de *stress* — de exemplu în frig — pentru o anumită perioadă de timp, cortexul suprarenal se hipertrofiază ; sau, dacă se extirpă sau se lezează o parte din ţesutul suprarenal, restul de ţesut se va hipertrofia. Aceste modificări nu se produc în absenţa hipofizei. Secreţia de ACTH, şi prin urmare activitatea corticală, trebuie să varieze atunci cu nevoile fiziologice. Studierea mai amănunţită a relaţiilor suprareno-hipofizare a devenit posibilă prin observarea modificărilor produşilor de excreţie din hormoni suprarenali, a efectelor steroizilor corticali endogeni asupra limfocitelor şi eozinofilelor sanguine, sau îndeosebi la animalele de experienţă, prin observarea modificărilor acidului ascorbic suprarenal ca indicator al secreţiei de ACTH. Prin utilizarea acestor metode sau a altora similare în diverse situaţii, s-a constatat că secreţia de ACTH şi activitatea corticală consecutivă sînt mărite de mai toate modificările din mediul intern sau extern [58]. Toate tipurile de solicitare — traumatism de orice fel, frig, căldură, durere sau teamă, infecţii sau inflamaţie — produc prompt activarea cortexului suprarenal. În mod similar, secreţia de ACTH este exagerată de hipoglicemie sau de un mare număr de medicamente, dintre care morfina, eterul, nicotina şi histamina, şi pare de asemenea să crească prin exerciţiu fizic moderat. Barbituricele nu produc acest efect. Nici unul din aceste efecte nu se observă în absenţa hipofizei. Astfel, cortexul suprarenal nu numai că secretă neîntrerupt hormonii săi pentru metabolismul normal, dar el trebuie să fie capabil să-şi mărească secreţia ca răspuns la aproape toate excitaţiile nocive ; iar acest răspuns este controlat în întregime de către adrenotrofina hipofizară. Aceste fapte, împreună cu necesitatea evidentă de hormoni corticali pentru rezistenţa normală la *stress*, sugerează că răspunsurile sistemului suprarenohipofizar, trebuie să participe intens în sistemele de reglare care contribuie la protejarea animalului faţă de primejdiile din mediul înconjurător.

Controlul secreţiei de ACTH. Mecanismele care produc răspunsul sistemului suprarenohipofizar în împrejurări grele sînt subiectul unor cercetări active. Unul din factorii despre care se ştie că afectează producerea de ACTH este nivelul corticosteroizilor din corp. Insuficienţa corticală cronică duce la o creştere a cantităţii de ACTH din sînge şi la hipertrofia restului de ţesut cortical. Invers, excesul hormonal nu numai că va produce regresul cortexului suprarenal prin suprimarea secreţiei de ACTH, dar poate să împiedice de asemenea — judecînd după efectele sale asupra acidului ascorbic — eliberarea de ACTH în timpul unei solicitări acute. Astfel hipofiza anterioară şi cortexul suprarenal sînt reciproc corelate, şi orice exces temporar sau carenţă a vreunui hormon va tinde automat să producă restabilirea echilibrului normal.

Aceste corelaţii au sugerat ideea că *stress*-urile nespecifice ar putea să stimuleze secreţia de ACTH prin scăderea nivelului sanguin al steroizilor, probabil prin provocarea unei anumite „utilizări" crescute a acestor substanţe [58]. Totuşi, acum se ştie că nivelul hormonului cortical în sînge sau ţesuturi nu este de fapt scăzut de către stimulii care produc *stress*-ul. Mai mult încă, răspunsul hipofizei la asemenea acţiuni este atît de rapid (în timp de minute sau secunde) încît nu pare verosimil ca distrugerea suficientă a steroizilor circulanţi să se poată produce la timp pentru a stimula hipofiza, exclusiv prin aceste mijloace. În sfîrşit, Sayers a arătat prin determinarea conţinutului de ACTH al sîngelui şobolanilor suprare-

nalectomizaţi că stimulii nespecifici pot să producă o secreţie mărită prin intervenţia hipofizei în absenţa oricărui hormon cortical [56, 73]. Este, totuşi, probabil că suprimarea „reflexă" a secreţiei de ACTH prin nivele crescute ale hormonilor corticali poate avea importanţă pentru limitarea duratei activităţii hipofizare o dată ce ea şi-a declanşat răspunsul la stimul.

Un alt mecanism declanşator presupus pentru răspunsul hipofizar este că adrenalina, secreţia medulosuprarenalei, poate fi un excitant specific pentru secreţia de ACTH [42]. Se ştie că medulosuprarenala este activată pe calea sistemului simpatic în toate categoriile de *stress;* răspunsurile cele mai precoce ale cortexului suprarenal faţă de anumiţi excitanţi pot fi reduse sau eliminate prin intervenţie chirurgicală la nivelul sistemului medulosuprarenosimpatic; iar cantităţi foarte mici de adrenalină vor activa mecanismul suprarenohipofizar chiar cînd hipofiza a fost transplantată în altă parte a corpului. Totuşi, întrucît animalele cu medulosuprarenalectomie sau chiar cu simpatectomie nu suferă din cauza insuficienţei corticale cînd sînt obligate să înfrunte stimulii, acesta nu poate fi unicul mecanism ce controlează producerea de ACTH.

În sfîrşit, probabil cel mai important fapt este că excitarea hipofizei pare să se producă prin mecanisme nervoase pe calea hipotalamusului şi a circulaţiei portale din hipofiză (capitolul al 52-lea). Un număr considerabil de cercetători au arătat acum că dacă leziunile sînt situate în ariile adecvate ale hipotalamusului, de obicei în, sau aproape de eminenţa mediană, răspunsurile obişnuite ale sistemului hipofizar la solicitările nespecifice sînt absente [26, 60]. Acest lucru a fost observat după traumatisme, după diferite medicamente, sau după hipoglicemie, prin utilizarea modificărilor acidului ascorbic suprarenal, ale limfocitelor sau eozinofilelor sanguine, sau ale corticoizilor venelor suprarenale. În aceste cazuri glanda suprarenală nu se atrofiază, arătînd că un nivel „bazal" al secreţiei de ACTH continuă să existe, dar că sistemul este incapabil să răspundă la excitaţile ulterioare. În mod similar, blocajul farmacologic al conexiunilor hipotalamice poate fi realizat cu anumite medicamente, o combinaţie de morfină cu un barbituric inhibînd răspunsul suprarenalei la toate tipurile de stimuli [48]. S-a constatat acum că este posibil să se producă activarea suprarenohipofizară în lipsa legăturii hipotalamice (prezenţa unor leziuni hipotalamice sau blocaj) prin administrarea de extracte adecvate de hipotalamus (zona eminenţei mediane) sau extracte de hipofiză posterioară [57, 60]. De asemenea, s-a observat că extracte similare produc eliberarea de ACTH de către ţesutul hipofizar incubat sau cultivat *in vitro,* iar în plasma venelor portale hipofizare la cîine a fost demonstrată o substanţă care provoacă activarea suprarenalei. Această substanţă, numită „factorul eliberator de corticotrofină" sau prescurtat CRF*, nu a fost încă purificată sau identificată. În ce priveşte proprietăţile sale chimice, ea este destul de asemănătoare cu peptidele hipofizei posterioare, şi efectiv vasopresina pare să posede un grad oarecare de activitate CRF, însă izolarea chimică parţială a celor două substanţe şi compararea activităţii lor biologice arată clar că ele nu sînt identice [57, 60]. Astfel, există toate dovezile că mare parte din reglarea secreţiei de ACTH ca răspuns la stimulii nespecifici este înlesnită pe calea conexiunilor nervoase hipotalamice şi a unui factor neurohumoral specific care acţionează asupra hipofizei anterioare.

* În original: „corticotrophin releasing factor". *(N. trad.).*

Controlul secreției de aldosteron. Deși secreția aldosteronului este controlată numai într-o măsură relativ mică de către ACTH hipofizar, numeroase observații arată că nici secreția de aldosteron nu este constantă, ci este reglementată de cerințele fiziologice [17]. Factorul principal de control pare să fie aportul de săruri sodice sau o anumită funcție de furnizare a sodiului, deoarece secreția aldosteronului este mult crescută în timpul deprivării de sodiu la om, cîine și șobolan. Au mai fost sugerate o serie de alte mecanisme de reglare, dar adesea fără o fundamentare suficientă. Cele mai importante dintre acestea par să fie în legătură cu efectele modificărilor de volum ale lichidelor corpului sau cu unele efecte determinate de volumul lichidului extracelular. În timpul pierderii de sînge sau scăderii apei din corp, poate să se producă o creștere marcată a secreției de aldosteron, chiar dacă nu există modificări ale concentrației sodiului din plasmă, efecte similare fiind observate în timpul obstruării venei cave. Invers, dilatarea atriului drept are ca rezultat reducerea importantă a secreției de aldosteron. Aceste observații sugerează că secreția de aldosteron reacționează la „receptorii de volum" din atriul drept în același mod în care hormonul antidiuretic reacționează la variațiile de volum în alte regiuni, Farrell [17 a] a prezentat dovezi că acești factori și alții reglează secreția de aldosteron prin factorii neurohumorali care își au originea în regiunea mezencefalică.

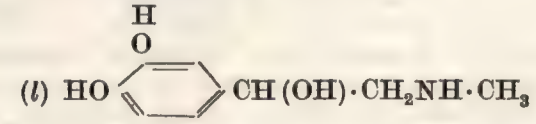
Medulosuprarenala

Descoperirile mai vechi asupra acțiunii farmacologice puternice a extractelor de țesut suprarenal și asupra secreției unui agent presor de către medulara suprarenală au dus la presupunerea, mulți ani menținută, că organul cel mai important este mai degrabă medulara decît corticala. Se știe acum, desigur, că cortexul este esențial pentru viață și că ablația sau denervarea medularei fără leziuni importante ale cortexului nu prezintă efecte patologice evidente în ce privește sănătatea, forța și capacitatea de reproducere a animalelor de experiență [7, 27, 30]. Pentru explicarea acestui paradox, teoria referitoare la acțiunea adrenalinei sugerează că ablația substanței medulare s-a dovedit a fi fără efect deoarece consecințele sale au fost observate numai la animalele care duc o viață ocrotită în laborator, și că medii cu solicitări mai mari vor pune în evidență o importanță mai mare activității medulare pentru viața normală. De fapt, animalul cu ablația substanței medulare nu pare să fie deosebit de sensibil la împrejurările grele, reacționînd în mod aproape normal la frig, traumatism sau altele asemenea. Consecințele exclusive ce se pot observa în mod obișnuit sînt cele care interesează metabolismul hidraților de carbon: dacă se provoacă hipoglicemie prin insulină, restabilirea nivelului glicemiei este destul de lentă față de subiectul normal; iar glicogenoliza din mușchi (pusă în evidență prin pierderea glicogenului din țesuturi și prin creșterea lactatului din sînge) nu se produce ca în mod normal în timpul hipoglicemiei sau după traumatismul operator sau excitații similare. Aceste deficiențe nu par să prezinte o importanță funcțională deosebită. Este probabil că acțiunile sistemului nervos simpatic, care seamănă extrem de mult cu acelea ale secreției medulare, pot asigura economia animalului în majoritatea situațiilor.

Celulele secretorii ale medulosuprarenalei sînt celule ganglionare modificate, numite feocromocite din cauza reacţiilor lor caracteristice de culoare. Ele se găsesc în conexiune intimă cu fibrele preganglionare ale sistemului nervos simpatic iar activitatea lor secretorie este în întregime controlată de excitaţia propagată prin aceste căi nervoase. Stimularea prin splanhnici determină o creştere marcată a cantităţilor de hormon eliberat, în timp ce secţionarea nervului splanhnic împiedică secreţia [8]. Agenţii ce blochează ganglionii inhibă de asemenea activitatea secretorie a medularei suprarenale. Centrii care fac legătura între stimuli şi glandă sînt situaţi în hipotalamusul posterior.

Pe lîngă substanţa medulară suprarenală propriu-zisă, mai apar în alte regiuni numeroase mase mici de ţesut semănînd foarte bine cu medulara ca origine, structură şi caracteristici de colorare. Aceşti corpusculi se găsesc imediat lîngă lanţul ganglionilor simpatici (unde sînt cunoscuţi sub numele de paraganglioni), lîngă bifurcaţia carotidelor primitive (aici ei sînt numiţi corpusculi carotidieni), în ficat şi cord, ca şi în alte părţi. Ei conţin substanţe, care din punct de vedere chimic reacţionează la fel cu cele din medulara suprarenală, iar tumorile care provin din aceste ţesuturi provoacă uneori simptome identice cu cele datorite secreţiei medulare excesive. Nu se ştie sigur dacă aceste ţesuturi extramedulare sînt în mod normal secretorii, dar se pare că nu există motive pentru care să nu fie astfel.

Natura chimică şi modul de acţiune al adrenalinei. Oliver şi Shäfer în 1895 au observat cei dintîi că extractele de ţesut suprarenal au acţiune puternică vasopresoare [41]. Un principiu activ a fost izolat în mod independent de Aldrich şi Takamine în 1901 şi s-a arătat mai tîrziu că este un derivat al tirozinei avînd următoarea constituţie:



Principiul a fost numit în mod diferit epinefrină, adrenalină sau adrenină. (Adrenalina este denumirea legală). Acest compus a fost considerat multă vreme ca hormon unic al medularei suprarenale. Totuşi, s-a constatat de curînd că suprarenalele mai conţin şi secretă încă o altă substanţă activă [5, 17, 23, 46]. Această substanţă, numită norepinefrină, noradrenalină, sau arterenol, se deosebeşte de adrenalină numai prin lipsa grupului metil terminal. Cei doi compuşi sînt aproape identici ca proprietăţi chimice, dar, deşi sînt în general asemănători în ce priveşte comportarea biologică, ei manifestă unele deosebiri în ce priveşte natura şi gradul de activitate (vezi tabelul 51). Extractele de suprarenală conţin în mod obişnuit aproximativ de 2—5 ori atîta adrenalină cît noradrenalină, în funcţie de specie şi vîrstă; la excitaţia simpatică, glanda eliberează net cele două substanţe aproape în proporţie cu conţinutul. Dovezile disponibile arată că noradrenalina se formează mai întîi în toate feocromocitele, şi probabil în majoritatea nervilor simpatici, şi că în medulara suprarenală ea este apoi metilată pentru a forma adrenalina.

Adrenalinele sînt substanţe net reactive şi se oxidează prompt în forme inactive, fie *in vitro*, fie *in vivo*. Ca derivaţi ai pirocatechinei ele

dau reacţii colorante caracteristice cu sărurile ferice şi sărurile de crom şi sînt responsabile pentru aşa numitele reacţii cromafine prin care se identifică histologic medulara suprarenală şi ţesuturile similare. Oxidarea în condiţii de control minuţios duce la formarea de adrenocromi, care sînt derivaţi ai indolului. Aceste substanţe condensează cu etilendiamina pentru a forma compuşi fluorescenţi stabili, sau pot fi transformate cu ajutorul bazelor în „adrenolutine" de asemenea fluorescente; aceste procedee constituie baza metodelor chimice sensibile şi relativ specifice pentru determinarea adrenalinelor din lichidele tisulare. Prin aceste mijloace, s-a apreciat că sîngele oamenilor normali în repaus conţine aproximativ un microgram/litru de cateholamine totale. Hormonii sînt repede inactivaţi în corp, şi numai cantităţii minime de adrenaline nemodificate se excretă în mod normal. Produsele metabolice principale par să fie derivaţi inactivi O-metilaţi (numiţi metanefrine) care pot fi excretaţi în cantitate mare ca glucuronaţi conjugaţi [1, 32]. Din cauză că aceşti hormoni sînt distruşi atît de rapid, acţiunea lor în corp este de durată foarte scurtă. Cînd se administrează intravascular, efectele lor sînt evidente aproape imediat, dar sînt efemere. Totuşi, dacă se administrează subcutan, vasoconstricţia consecutivă din această regiune le încetineşte absorbţia, astfel încît efectele maxime se observă în 13—30 minute. Pentru o acţiune prelungită, ei se mai administrează uneori intramuscular în soluţii uleioase.

S-a constatat că un mare număr de substanţe sintetice înrudite chimic cu adrenalinele cu acţiuni farmacologice asemănătoare din anumite puncte de vedere cu hormonii [33]. Aceste substanţe, împreună cu epinefrinele, sînt cunoscute ca agenţi simpaticomimetici.

Din cauza asemănării dintre efectele excitaţiei simpatice şi ale adrenalinei, s-a presupus de multă vreme că adrenalina ar putea fi eliberată în mod regulat la nivelul terminaţiilor nervoase, servind aici pentru a transmite impulsul de la nerv la muşchi. După cum au arătat prima oară Cannon şi Rosenblueth [8], din numeroase ţesuturi se eliberează într-adevăr o anumită substanţă simpaticomimetică dacă se excită inervaţia simpatică. S-a constatat că activitatea biologică a acestei substanţe sau grupe de substanţe nu este net identică cu aceea a adrenalinei, şi a fost numită provizoriu simpatină. Dovezile aduse de von Euler [16, 17] şi alţii indică astăzi că substanţa simpaticomimetică găsită în nervii simpatici şi eliberată la excitaţie este mai ales noradrenalina. Nu s-au descoperit compuşi pur excitanţi sau pur inhibitori, corespunzători simpatinelor hipotetice E şi I. Nu se ştie dacă simpatinele eliberate la nivelul joncţiunilor neuromusculare difuzează în mod normal în torentul sanguin în cantităţi suficiente pentru a avea efecte însemnate în alte părţi ale corpului. Dacă este astfel, efectele lor vor semăna mai mult cu acelea ale noradrenalinei decît cu efectele adrenalinei.

Cînd adrenalinele acţionează asupra muşchiului neted şi formaţiilor înrudite, efectele lor sînt foarte asemănătoare cu cele obţinute prin excitarea muşchiului pe calea inervaţiei sale simpatice. Totuşi, nu sînt necesari nervi intacţi; în adevăr, majoritatea organelor sînt sensibilizate faţă de aceste substanţe prin denervarea prealabilă. Prin urmare, adrenalinele trebuie să acţioneze nu asupra nervilor sau terminaţiilor nervoase, ci asupra celulelor eficiente. Deoarece acţiunea acestor substanţe este excitantă în unele ţesuturi dar inhibitoare în altele, pare verosimil că sediul acţiunii

este un anumit receptor specializat din celula musculară care se deosebeşte de fibrele contractile.

Efectele hormonilor medulari. Proprietatea cea mai izbitoare a adrenalinelor este capacitatea lor de a afecta profund contractilitatea muşchiului cardiac şi a muşchilor netezi. În plus, adrenalina influenţează în special intensitatea anumitor procese ale metabolismului hidrocarbonat din muşchii striaţi şi din ficat; ambii hormoni pot influenţa şi activitatea secretorie a hipofizei anterioare, a glandelor salivare şi a altor cîtorva organe.

Acţiunile asupra muşchiului neted. Poate că din cauza bine cunoscutei acţiuni presoare a hormonilor medulari, aceste substanţe au fost considerate de obicei ca avînd în primul rînd efect excitant. În realitate, ambele adrenaline pot acţiona fie ca agenţi excitanţi, fie ca agenţi inhibitori, în raport cu organul interesat şi în unele cazuri în raport cu starea fiziologică a acestui organ [6, 21, 22, 34].

Tabelul 51 prezintă rezumatul cîtorva acţiuni ale acestor substanţe, împreună cu cifrele aproximative pentru acţiunile lor comparative în cazu-

Tabelul 51

Comparaţia acţiunilor fiziologice ale adrenalinei şi noradrenalinei*

Organul sau sistemul analizat	*Efectul***	*Acţiunea comparativă A/N***	*Observaţii***
Presiunea sanguină			
Om, pisică, cîine	Creştere	0,2—0,5	A: mai ales sistolică N: atît sistolică cît şi diastolică
Vasele sanguine			
Urechea iepurelui	Constricţie	1—3	
Membru denervat	A: Dilatare N: Constricţie		
Rezistenţa vasculară (om)	A: Diminuare N: Creştere		
Circulaţia coronariană	Dilatare	Aprox. 1	
Cordul			
Broască, cîine perfuzat, amplitudinea contracţiei	Excitaţie Creştere	20 0,3—1	
Ochiul			
Dilatatorii irieni	Excitaţie	Aprox. 15	Organe denervate sensibilizate mai mult la N decît la A, astfel că acţiunile devin aproximativ egale
Membrana nictitantă	Excitaţie	>10	
Viscerele			
Bronchii, contracţii la histamină la cobai	Inhibiţie	15—20	
Uterul negravid (şobolan, pisică)	Inhibiţie	50—150	Atît A cît şi N excitante la iepure, raportul activităţii 2—5
Intestinul			
Colon de şobolan	Inhibiţie	0,2—1	
Ileon, iepure sau cobai	Inhibiţie	1—3	

* Date asupra activităţii relative mai ales după Burn şi Hutcheon[6], Gaddum şi colab.[22], Lands[33, 34] şi Luduena şi colab[36].

** A = adrenalină; N = noradrenalină.

rile în care acestea sînt cunoscute. După cum se poate vedea, cu puţine excepţii, efectele celor două substanţe se produc în acelaşi sens. Ambele tind să fie în general stimulatoare pentru sistemul vascular dar inhibitoare pentru viscere. Cînd ele sînt excitatoare, acţiunea celor doi compuşi este de aceeaşi intensitate, adrenalina fiind de obicei ceva mai puternică. În cazul efectelor inhibitoare, adrenalina este adesea, dar nu totdeauna, mult mai activă decît noradrenalina.

În sistemul vascular adrenalinele au în general un efect constrictor care se poate remarca mai ales la piele şi mucoase, în regiunea splanhni-

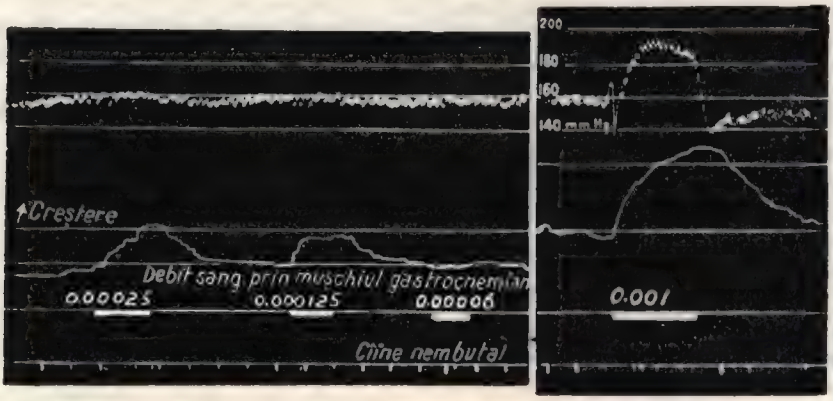


Fig. 593. — Efectele cantităţilor mici de adrenalină asupra presiunii sanguine carotidiene (traseul superior) şi debitul fluxului sanguin prin muşchiul gastrocnemian (al doilea traseu) la cîine. Cantităţile injectate în mg/kg/min. *(al treilea traseu);* timpul în minute *(traseul inferior).* A se observa că aceste cantităţi injectate, exact suficiente pentru a face să crească fluxul sanguin prin muşchi (prin vasodilataţie), nu au fost adecvate pentru a mări presiunea sanguină. (După Cori şi colab., *Amer. J. Physiol.*, 1953, *114* : 53).

cilor, rinichilor şi creierului. Aplicaţi local la nivelul capilarelor mezenterului, hormonii produc constricţia sfincterelor metarteriolare şi precapilare şi scot astfel o mare parte din sîngele din capilarele mai mici numai prin cîteva canale principale ale circulaţiei [9]. Paloarea pielii şi mucoaselor, caracteristică pentru acţiunea hormonului medular se produce probabil pe aceeaşi cale. Cele două adrenaline par să aibă aproximativ acelaşi mod de acţiune asupra vaselor sanguine în majoritatea regiunilor, cu importanta excepţie a celor din muşchiul scheletal. În acest din urmă ţesut, adrenalina prezintă mai degrabă un efect trecător de dilataţie decît o acţiune constrictoare, iar curentul sanguin poate fi crescut printr-un membru (Fig. 593) [21, 26]. Noradrenalina pe de altă parte, a fost prezentată totdeauna ca diminuînd fluxul sanguin prin muşchiul scheletal. O astfel de diferenţă de acţiune concordă cu observaţiile făcute la om că rezistenţa vasculară periferică este mult crescută de noradrenalină dar este nemodificată sau poate fi diminuată de adrenalină [14, 24].

În cord, ambele sînt excitanţi puternici şi specifici ai miocardului şi ţesutului de conducere, mărind forţa, amplitudinea şi frecvenţa contracţiei.

Ca rezultat al acţiunii lor combinate asupra cordului şi vaselor sanguine, aceşti hormoni măresc apoi presiunea sanguină, frecvenţa pulsului şi, în mod obişnuit, debitul cardiac. Totuşi cele două substanţe se deosebesc în oarecare măsură prin efectele lor: adrenalina face să crească numai presiunea sistolică, probabil din cauză că acţiunea sa vasodilatatoare din muşchii scheletali duce la modificări mici ale rezistenţei vasculare totale, în timp ce noradrenalina face să crească atît presiunea sistolică, cît şi cea diastolică [2, 14, 24]. Prin urmare, noradrenalina manifestă de obicei o activitate presoare totală mai mare decît adrenalina. La subiecţii intacţi, creşterea presiunii diastolice după noradrenalină are în mod obişnuit ca rezultat încetinirea reflexă a inimii, în timp ce după adrenalină tahicardia este caracteristică. Ambele substanţe sînt inhibitoare, adică, dilatatoare ale circulaţiei coronare.

În alte organe, efectele hormonilor medulari variază. Ei sînt constrictori al muşchiului dilatator al irisului şi ai membranei nictitante, iar aceste efecte au fost mult utilizate ca indicatori interni ai secreţiei medulare. În acest caz, adrenalina este mult mai activă decît noradrenalina, şi astfel s-a făcut diferenţa din acest punct de vedere între adrenalina administrată şi efectele excitării splanhnicilor, ceea ce a sugerat pentru prima dată că glanda poate secreta şi o altă substanţă presoare pe lîngă adrenalină [5]. Alte sedii de excitare prin aceste substanţe sînt sfincterele tractului gastrointestinal şi vezicii urinare, capsula splenică şi muşchii pilomotori. Pe de altă parte, la intestine acţiunea constă de obicei în a inhiba motilitatea, iar musculatura bronhică se relaxează. Uterul animalului negravid este de asemenea inhibat în mod obişnuit, în special prin adrenalină, însă uterul gravid poate fi excitat de aceşti hormoni.

Din cauza acestor efecte însemnate asupra musculaturii netede şi asupra inimii, adrenalina îşi găseşte utilizări farmacologice importante ca vasoconstrictor local în chirurgie, ca bronhodilatator în astm şi în stări alergice similare, şi ca excitant al cordului în accidentele acute.

Acţiunea asupra muşchiului scheletal. După cum s-a arătat pentru prima dată în lucrarea iniţială a lui Oliver Shäfer [41] iar mai tîrziu în observaţiile mai extinse ale lui Gruber [26], adrenalina prelungeşte răspunsul contractil al muşchiului în timpul excitaţiei tetanice şi măreşte răspunsul muşchiului după obosire parţială. Timp de mulţi ani s-a considerat că acest efect este în legătură cu un anumit aspect al transmisiunii neuromusculare; dar acum s-a constatat că el se produce în ţesutul izolat dacă este excitat direct, sau indirect [4]. Cori şi Illingworth [13] au sugerat recent că această acţiune ar putea fi o consecinţă a efectului adrenalinei asupra fosforilazei. În timpul stadiilor iniţiale ale contracţiei active a muşchiului, apare rapid glicogenoliza, probabil furnizînd energie pentru resintetizarea ATP şi deci pentru contracţia continuă; dar fosforilaza, care catalizează primul stadiu al descompunerii glicogenului şi care pare să fie un factor restrictiv al glicogenolizei, este parţial inactivată în timpul efortului. După cum au arătat Cori şi Illingworth, adrenalina accelerează resintetizarea formei active a fosforilazei în muşchiul obosit. Aceasta va permite glicogenolizei să se desfăşoare mai departe şi ar putea fi responsabilă pentru acţiunea hormonului asupra capacităţii muşchiului de a continua răspunsul la excitaţie.

Acţiunea asupra metabolismului hidraţilor de carbon. După cum se ştie de mult timp, adrenalina este un factor hiperglicemiant. Mai puţin

apreciat a fost faptul că ea are efecte la fel de marcate asupra glicogenului muscular şi asupra conţinutului în acid lactic din muşchi şi sînge. Conţinutul în hexozofosfat al muşchiului este de asemenea mult crescut [12]. Aceste observaţii arată că adrenalina acţionează într-un stadiu precoce al glicogenezei, anterior formării glucozo-6-fosfatului atît în muşchi cît şi în ficat. În ficat, glucoza este eliberată de către o fosfatază însă în muşchi, unde

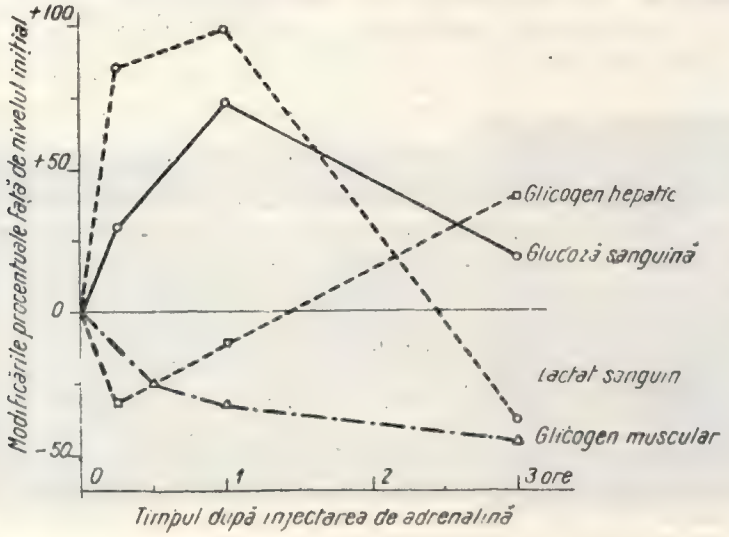
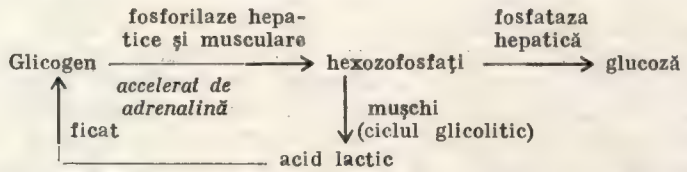


Fig. 594. — Efectele adrenalinei (0,2 mg/kg subcutanat) asupra nivelelor de glicogen tisular, şi concentraţiei glucozei şi lactatului în sîngele şobolanilor hrăniţi normal. Nivelele iniţiale (în mg %) au fost : pentru glicogenul muscular, 570 ; pentru glicogenul hepatic, 2 400 ; pentru glucoza sanguină, 129 ; pentru lactatul sanguin, 16. (După Cori şi colab., *J. Biol. Chem.*, 1930, *86* : 375, şi *Amer. J. Physiol.*, 1930, *94* : 557 şi după date nepublicate [Russell]).

lipseşte fosfataza, ciclul glicolitic se poate îndeplini cu formarea de acid lactic [11]. Acidul lactic format în muşchi poate fi ulterior parţial resintetizat pe loc în glicogen, însă o mare parte din el difuzează în torentul sanguin de unde este extras de către ficat şi retransformat în glicogen sau glucoză. Astfel, atît glicogenul hepatic cît şi cel muscular — primul direct iar celălalt indirect — contribuie la creşterea zahărului din sînge produs de adrenalină [10]. Aceste corelaţii, cunoscute sub numele de ciclul Cori, pot fi schematizate în modul următor :



Modificările glucozei şi lactatului din sînge şi ale depozitelor de glicogen sînt indicate în fig. 594. Se poate observa că glicogenul hepatic tinde

să crească după adrenalină, mai degrabă decît să scadă, din cauza sintezei glicogenului din lactatul care a fost eliberat de către mușchi.

Sediul biochimic al acțiunii adrenalinei a fost elucidat de către Cori, Sutherland și colaboratorii lor [42, 45]. După cum au arătat acești autori cu cîțiva ani în urmă, reacția ce limitează glicogenoliza este fosforilarea, formarea de glucozo-1-fosfat din glicogen, care este catalizată de către fosforilază. Dacă se incubează fragmente de ficat cu adrenalină, sau dacă hormonul se utilizează la mușchiul izolat, activitatea fosforilazei crește, accelerînd astfel glicogenoliza. Mai recent s-a arătat că fosforilazele, atît din ficat, cît și din mușchi se găsesc parte în stare activă și parte sub formă inactivă. Ulterior, Sutherland și colaboratorii au arătat că în ambele țesuturi sistemele enzimatice specifice catalizează transformarea reciprocă a unei forme de fosforilază în alta; inactivarea se produce prin eliminarea de fosfat, iar reactivarea prin adăugare de fosfat din ATP prin intermediul unei enzime care a fost numită în consecință de atunci kinaza defosfofosforilazică. Efectul adrenalinei este de a accelera activitatea acestui din urmă sistem enzimatic și de a menține astfel sau de a mări cantitatea de fosforilază în stare activă. Un grad remarcabil de reactivare a fosforilazei se poate demonstra în mușchii în care inactivarea enzimei a avut loc în timpul efortului [13, 35].

O parte din hiperglicemia provocată de adrenalină este datorită diminuării gradului de utilizare a glucozei de către țesuturile periferice. Toleranța la glucoză este mult redusă la subiecții eviscerați sau normali, iar diferența arteriovenoasă de glucoză continuă să fie mică chiar cînd nivelul glucozei din sîngele arterial este net ridicat [10, 20, 31, 43, 44]. Acest fapt poate fi datorat inhibării hexochinazei prin hexozofosfatul acumulat în mușchi.

Creșterea glicemiei este produsă de cantități foarte mici de adrenalină — la unele specii prin cantități mai mici decît cele necesare pentru a ridica presiunea sanguină. Noradrenalina, pe de altă parte, are un efect relativ mic din acest punct de vedere. În ce privește activitatea hiperglicemiantă, s-a afirmat că noradrenalina are o activitate egală cu 1/5—1/20 din activitatea adrenalinei [15]. La doze moderate de noradrenalină nu s-a observat nici lactacidemie, nici glicogenoliză musculară. După doze foarte mari, lactatul din sînge poate să crească, dar numai cu mult mai tîrziu decît după adrenalină; acest fapt sugerează că anoxia tisulară produsă prin vasoconstricție este mecanismul în acest caz, mai degrabă decît un efect direct asupra glicogenolizei [3, 37]. Noradrenalina are de asemenea un efect relativ scăzut asupra activității fosforilazei.

Diferitele efecte pe care adrenalina și noradrenalina le au asupra glicogenolizei pot să explice unele deosebiri din acțiunea lor fiziologică. După cum se știa de mult, scăderea pH inhibă motilitatea mușchiului neted *in vitro* și provoacă vasodilatație *in vivo*. Lundholm a prezentat acum dovezi care arată că activitatea vasodilatatoare a adrenalinei în mușchiul scheletal este în legătură cu producerea de acid lactic, și că efectele inhibitoare ale ambelor adrenaline la diferite feluri de mușchi neted pot fi corelate cu gradul de glicogenoliză produsă [38, 39, 40]. Pare verosimil că acțiunea vasoconstrictoare generală a adrenalinei este modificată în mușchiul scheletal de efectele concomitente ale hormonului asupra metabolismului muscular. Deosebirea dintre activitatea metabolică a adrenalinei și activitatea metabolică a noradrenalinei este probabil responsabilă și de alte fenomene. După ablația

medulosuprarenalei, nici hipoglicemia şi nici traumatismul operator intens nu au vreun efect asupra glicogenului muscular sau lactatului din sînge, deşi la animalele normale se produce de obicei în asemenea condiţii o glicogenoliză puternică [3]. Noradrenalina poate fi secretată la nivelul terminaţiilor nervoase şi în alte regiuni, dar este evident că chiar după o excitaţie masivă simpatică, unica sursă a cantităţilor însemnate de adrenalină circulantă este medulara suprarenală.

Activitatea glicogenolitică determinată de adrenalină consecutiv excitaţiei simpatice este un fenomen destul de obişnuit la indivizii normali. În stările de excitaţie emotivă, se observă adesea hiperglicemie şi chiar glicozurie. În mod similar, după leziuni de toate felurile şi după numeroase medicamente, hiperglicemia şi lactacidemia sînt fenomene obişnuite. Hipoglicemia de grad moderat duce de asemenea la glicogenoliză musculară şi la refacerea glucozei sanguine. Sensibilitatea glicogenului la adrenalină face necesară evitarea medicamentelor care stimulează suprarenala, ca morfina sau eterul, precum şi traumatismele operatorii sau anoxia, în cursul cercetării metabolismului glicogenului.

Efectul hiperglicemiant al adrenalinei este în antagonism fiziologic cu acţiunea insulinei. Cînd glicemia este scăzută (fie din cauza acţiunii insulinei, fie din alte cauze) secreţia adrenalinei este stimulată, şi astfel se accelerează revenirea glicemiei la normal. Una din puţinele anomalii ale animalului cu ablaţia medularei suprarenale este lenta revenire spontană din hipoglicemie. Deoarece creşterea zahărului din sînge determină secreţia de insulină, este evident că aceşti hormoni împreună contribuie intens la reglarea homeostatică a glicemiei. Totuşi, trebuie să observăm că deşi adrenalina şi insulina sînt opuse din punct de vedere al efectelor lor asupra glicemiei, antagonismul nu se extinde şi la alte aspecte ale fiziologiei acestor hormoni. Adrenalina nu poate fi clasificată ca substanţă diabetogenă.

Alte acţiuni. S-a arătat că adrenalina măreşte secreţia de adrenotrofină, de tireotrofină şi de gonadotrofine a hipofizei anterioare. După cum rezultă din datele existente, noradrenalina este relativ slabă din acest punct de vedere. Nu se cunoaşte însemnătatea fiziologică a acestor efecte, dar cîteva din acţiunile atribuite anterior adrenalinei par să fie astăzi în mod nemijlocit cele ale altor hormoni. De exemplu, se ştie astăzi că involuţia ţesutului limfoid — cunoscută de mult timp ca o consecinţă a administrării adrenalinei, este produsă de steroizii corticosuprarenali secretaţi ca răspuns la adrenocorticotrofină.

Activitatea secretoare a glandelor salivare este scăzută de adrenalină, însă sudoraţia se intensifică. Ambele aceste efecte se manifestă prompt la om în stările de anxietate sau teamă.

După administrarea de adrenalină urmează o creştere imediată dar de scurtă durată a consumului de oxigen. Nu se cunoaşte mecanismul acestei acţiuni, dar se crede că este în legătură cu metabolismul acidului lactic eliberat din muşchi.

Controlul secreţiei medulosuprarenale. Factorii care influenţează secreţia adrenalinei au fost studiaţi prima oară de Cannon şi colaboratorii lui [7], care au utilizat acţiunile biologice ale hormonilor, de exemplu acelea asupra frecvenţei cordului sau asupra contracţiei membranei nictitante, ca indicatori interni ai activităţii medulare. Prin aceste mijloace, s-a constatat de curînd că gradul secreţiei acestui organ variază mult în diverse împrejurări.

În condiţii bazale, ca în somnul profund sau în narcoză, pare să se producă o secreţie redusă; în condiţii normale în stare de veghe, s-a constatat o activitate net decelabilă; însă la excitarea prin unele procedee ca durerea, frigul sau anoxia, excitaţii emotive sau prin hipoglicemie, secreţia de hormon a fost mult mărită. Aceste observaţii au fost confirmate mai recent prin analizele farmacologice sau chimice aplicate la glanda suprarenală sau la sîngele venos suprarenal, sau la produsele de excreţie urinară la om [17, 21]. Printre alţi stimuli arătaţi ca declanşînd o activitate medulară mărită sînt exerciţiul (chiar şi mersul cu pas moderat), anxietatea precum şi teama sau mînia, hemoragia sau hipotensiunea şi numeroase medicamente, inclusiv morfina şi eterul. În interpretarea sau planificarea oricărui procedeu experimental la om sau animale, trebuie să se aibă în vedere labilitatea sistemului simpatico-medulosuprarenal.

Toţi aceşti stimuli ai secreţiei medulosuprarenale sînt transmişi pe calea centrilor nervoşi hipotalamici şi a inervaţiei simpatice a glandei. Excitarea directă a unor anumiţi centri din zona paraventriculară posterioară a hipotalamusului poate să provoace o creştere de 10 ori a valorii secreţiei medulare. Secreţia de adrenalină şi de noradrenalină poate fi diferenţial verificată. Conform părerii lui Folkow şi von Euler [19], stimularea unor anumite regiuni din hipotalamus măreşte secreţia de adrenalină mai mult decît pe cea de noradrenalină, în timp ce excitarea altor zone are un efect aproape invers. Tot astfel, diferiţi excitanţi externi pot să declanşeze secreţia suprarenală în care proporţiile celor doi hormoni diferă în mod caracteristic. Excitarea nervului aferent sau durerea par să mărească mai ales debitul adrenalinei, pe cînd asfixa are un efect puţin deosebit iar obstrucţia carotidei măreşte secreţia de noradrenalină într-un grad mai mare. Numeroşi cercetători sînt de acord că hipoglicemia stimulează secreţia de adrenalină în mod aproape exclusiv [18, 25, 28, 29]. Studii efectuate la om şi la alte primate par să indice că anxietatea şi stările emoţionale înrudite exercită mai ales secreţia de noradrenalină. Astfel, pentru controlul activităţii medulosuprarenale pot exista două sisteme parţial diferite.

Funcţia activităţii medulosuprarenale a fost considerată de Cannon şi de alţii ca o funcţie de adaptare — un mecanism de urgenţă util pentru a pregăti animalul pentru „fugă sau luptă" sau pentru alte activităţi [7]. Secreţia de adrenalină este, fără îndoială, mărită de stimulii nocivi, şi multe din efectele sale (ca mărirea activităţii cardiace şi mărirea fluxului sanguin prin muşchi sau ca „încălzirea" sistemului glicogenolitic) pot fi considerate ca răspunsuri utile la aceşti excitanţi. Totuşi, nu este clar dacă secreţia de adrenalină este un eveniment necesar sau chiar absolut de dorit la animalele superioare, atunci cînd ele încearcă să se adapteze la modificările mediului. Cîteva date anterioare tind să arate că animalele cărora li s-a extirpat medulosuprarenala nu ar putea rezista la traumatisme, frig şi împrejurări similare la fel ca animalele normale; însă aceste observaţii s-au făcut înainte de a se constata importanţa funcţiei corticosuprarenale, iar în numeroase cazuri lezarea substanţei corticale efectuată cu ocazia ablaţiei medulosuprarenalei a fost cauza modificărilor observate. În prezent, reexaminarea unora dintre aceste probleme este necesară.

După cum oricine ştie din experienţă personală, secreţia medulară ca răspuns la stimulii pur emotivi nu este totdeauna utilă, şi poate să aibă uneori un efect aproape paralizant. Este discutabil dacă acest fenomen

reprezintă un „defect" fiziologic inutil sau dacă este prețul pe care îl plătim pentru posedarea unui sistem vegetativ util în cazul pericolelor imediate reale.

BIBLIOGRAFIE

CORTEXUL SUPRARENAL

1. ALBRIGHT F. — *Harvey Lect.*, 1942—43, *38* : 123.
2. BAKER B. L., INGLE D. J. și LI C. H. — *Amer. J. Anat.*, 1951, *88* : 313.
3. BARGER A. C., BERLIN R. D. și TULENKO J. F. — *Endocrinology*, 1958, *62* : 804.
4. BAUMANN E. J. și KURLAND S. — *J. Biol. Chem.*, 1927, *71* : 281.
5. BONDY P. K., INGLE D. J. și MEEKS R. C. — *Endocrinology*, 1954, *55* : 355.
6. BUSH I. E. — *J. Endocr.*, 1953, *9* : 95.
7. CHEN G. și WICKEL A. — *Endocrinology*, 1952, *51* : 21.
8. DEANE H. W. și GREEP R. O. — *Endocrinology*, 1949, *45* : 42.
9. DEANE H. W., SHAW J. H. și GREEP R. O. — *Endocrinology*, 1948, *43* : 133.
10. DORFMAN R. I. — p. 325 din *Hormone assay*, EMMENS C. W., ed. New York Academic Press, 1950.
11. DORFMAN R. I. — *Physiol. Rev.*, 1954, *34* : 138.
12. DOUGHERTY T. F. — *Recent Progr. Horm. Res.*, 1952, *7* : 307.
13. DOUGHERTY T. F. și WHITE A. — *Endocrinology*, 1944, *35* : 1.
14. DOUGHERTY T. F. și WHITE A. — *Amer. J. Anat.*, 1945, *77* : 81.
15. ENGEL F. L. — p. 62 din *Pituitary-Adrenal Function*, Amer. Assoc. for Advancement of Science, Washington, 1950.
16. ENGEL F. L. — *Endocrinology*, 1952, *50* : 462.
17. FARRELL G. — *Physiol. Rev.*, 1958, *38* : 709.
17a. FARRELL G. — *Recent Progr. Horm. Res.*, 1959, *15* : 275.
18. FARELL G. L., RAUSCHKOLB E. W. și ROYCE P. C. — *Amer. J. Physiol.*, 1955, *182* : 269.
19. FRIED J. și BORMAN A. — *Vitam. & Horm.*, 1958, *16* : 304.
20. FRITZ I. și LEVINE R. — *Amer. J. Physiol.*, 1951, *165* : 457.
21. GAUDINO M. și LEVITT M. F. — *J. clin. Invest.*, 1949, *28* : 1 487.
22. GAUNT R., BIRNIE J. H. și EVERSOLE W. J. — *Physiol. Rev.*, 1949, *29* : 281.
23. GAUNT R., RENZI A. A. și CHART J. J. — *J. clin. Endocr.*, 1955, *15* : 621.
24. GERMUTH F. G. — *Pharmacol. Rev.*, 1956, *8* : 1.
25. GIROUD C. J. P., STACHENKO J. și VENNING E. H. — *Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.)*, 1956, *92* : 154.
26. GREER M. A. — *Recent. Progr. Horm. Res.*, 1957, *13* : 67.
27. GRUNDY H. M., SIMPSON S. A., TAIT J. F. și WOODFORD M. — *Acta endocr. (Kbh)*, 1952, *11* : 199.
28. HARRISON H. E. și DARROW D. C. — *J. clin. Invest.*, 1938, *17* : 77.
29. HARRISON H. E. și DARROW D. C. — *Amer. J. Physiol.*, 1939, *125* : 631—643.
30. HARROP G. A., NICHOLSON W. M. și STRAUSS M. — *J. exp. Med.*, 1936, *64* : 233.
31. HECHTER O. și PINCUS G. — *Physiol. Rev.*, 1954, *34* : 459.
32. HENCH P. S., KENDALL E. C., SLOCUMB C. H. și POLLEY H. F. — *Arch. intern. Med.*, 1950, *86* : 545.
33. INGLE D. J. — *Endocrinology*, 1944, *34* : 191.
34. INGLE D. J. — *J. Endocr.*, 1952, *8* : XXIII—XXXVII.
35. INGLE D. J. — *Acta endocr. (Kbh)*, 1954, *17* : 172.
36. INGLE D. J. — *Diabetes*, 1956, *5* : 187.
37. INGLE D. J., MEEKS R. C. și THOMAS K. E. — *Endocrinology*, 1951, *49* : 703—708.
38. INGLE D. J., SHEPPARD R., EVANS J. S. și KUIZENGA M. H. — *Endocrinology*, 1945, *37* : 341.
39. LOCKET M. F. — *J. Physiol.*, 1949, *109* : 250.
40. LOEB R. F. — *Harvey Lect.*, 1941—42, *37* : 100.
41. LONG C. N. H. — *Harvey Lect.*, 1936—37, *32* : 194 ; de asemenea, *Medicine*, 1937, *16* : 215.
42. LONG C. N. H. — *Fed. Proc.*, 1947, *6* : 461.
43. LONG C. N. H., KATZIN G. și FRY E. G. — *Endocrinology*, 1940, *26* : 309.

44. LONG C. N. H. şi LUKENS F. D. W. — *J. exp. Med.*, 1936, *63* : 465.
45. LYSTER S. C., BARNES L. E., LUND G. H., MEINZINGER M. M. şi BYRNES W. W. — *Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.)*, 1957, *94* : 159.
46. MARINE D. şi BAUMANN E. J. *Amer. J. Physiol.*, 1927, *81* : 86.
47. MASON H. L. şi ENGSTROM W. W. — *Physiol. Rev.*, 1950, *30* : 321.
48. MUNSON P. L. şi BRIGGS F. N. — *Recent Progr. Horm. Res.*, 1955, *11* : 83.
49. NOBLE R. L. — *The Hormones*, 1950, *2* : 65 ; ibid. 1955, *3* : 685.
50. PAULY J. E. — *Endocrinology*, 1957, *60* : 247.
51. RAMEY E. R., GOLDSTEIN M. S. şi LEVINE R. — *Amer. J. Physiol.*, 1951, *165* : 450.
52. RAUSCHKOLB E. W., ROSNAGLE R. S. şi FARRELL G. L. — *Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.)*, 1954, *86* : 785.
53. RAUSCHKOLB E. W., FARRELL G. L. şi KALETSKY S. — *Amer. J. Physiol.*, 1956, *184* : 55.
54. REICHSTEIN T. şi SHOPPEE C. W. — *Vitam. & Horm.*, 1943, *1* : 346.
55. ROBERTS K. E. şi PITTS R. F. — *Endocrinology*, 1952, *50* : 51.
56. ROYCE P. C. şi SAYERS G. — *Endocrinology*, 1958, *63* : 794.
57. SAFFRAN M. — *Canad. J. Biochem. Physiol.*, 1959, *37* : 319.
58. SAYERS G. — *Physiol. Rev.*, 1950, *30* : 241.
59. SAYERS G. şi SAYERS M. A. — *Endocrinology*, 1947, *40* : 265.
60. SAYERS G., REDGATE E. S. şi ROYCE P. C. — *Ann. Rev. Physiol.*, 1958, *20* : 243.
61. SAYERS G., SAYERS M. A., LIANG T. Y. şi LONG C. N. H. — *Endocrinology*, 1946, *38* : 1.
62. SILBER R. H. şi PORTER C. C. — *Endocrinology*, 1953, *52* : 518.
63. SIMPSON S. A. şi TAIT J. F. — *Endocrinology*, 1952, *50* : 150.
64. SIMPSON S. A. şi TAIT J. F. — *Recent Progr. Horm. Res.*, 1955, *11* : 183.
65. SINGER B. şi STACKDUNNE M. P. — *J. Endocr.*, 1955, *12* : 130.
66. SINGER F. M. şi BORMAN A. — *Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.)*, 1957, *92* : 23.
67. STAFFORD R. O., BARNES L. E., BORMAN B. J. şi MEINZINGER M. M. — *Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.)*, 1955, *89* : 371.
68. STEPHENSON N. R. — *Canad. J. Biochem. Physiol.*, 1956, *34* : 253.
69. SWINGLE W. W., BRANNICK L. J., OSBORN M. şi GLENISTER D. — *Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.)*, 1957, *96* : 446.
70. SWINGLE W. W., BRANNICK L. J., PARLOW A. F. P., BAKER C. şi LeBRIE S. — *Endocrinology*, 1956, *59* : 226.
71. SWINGLE W. W., PARKINS W. M., TAYLOR A. R. şi HAYS H. W. — *Amer. J. Physiol.*, 1936, *116* : 438.
72. SWINGLE W. W. şi REMINGTON J. W. — *Physiol. Rev.*, 1944, *24* : 89.
73. SYDNOR K. L. şi SAYERS G. — *Endocrinology*, 1954, *55* : 621.
74. THORN G. W., FORSHAM P. H., FRAWLEY T. F., HILL S. R., ROCHE M., STACHELIN D. şi WILSON D. L. — *New. Engl. J. Med.*, 1950, *242* : 783, 824, 865.
75. WELT I. D., STETTIN D. W., INGLE D. J. şi MORLEY E. H. — *J. biol. Chem.*, 1952, *197* : 57.

MEDULARA SUPRARENALĂ

1. AXELROD J., INSCOE J. K., SENOH S. şi WITCOP B. — *Biochim. biophys. acta*, 1958, *27* : 210.
2. BARCROFT H. şi KONZETT H. — *J. Physiol.*, 1949, *110* : 194.
3. BLOOM W. R. şi RUSSELL J. A. — *Amer. J. Physiol.*, 1955, *183* : 356.
4. BROWN G. L., BULBRING E. şi BURNS B. D. — *J. Physiol.*, 1948, *107* : 115.
5. BULBRING E. şi BURN J. H. — *Brit. J. Pharmacol.*, 1949, *4* : 202.
6. BURN J. H. şi HUTCHEON D. E. — *Brit. J. Pharmacol.*, 1949, *4* : 373.
7. CANNON W. B. — *Bodily changes in pain, hunger, fear and rage*, ed. a 2-a, New York, D. Appleton & Co., 1929.
8. CANNON W. B. şi ROSENBLUETH A. — *Autonomic neuroeffector systems*, New York, Macmillan Co., 1937.
9. CHAMBERS R. şi ZWEIFACH B. W. — *Amer. J. Anat.*, 1944, *75* : 173.
10. CORI C. F. — *Physiol. Rev.*, 1931, *11* : 143.
11. CORI C. F. — *Endocrinology*, 1940, *26* : 285.
12. CORI C. F. şi CORI G. T. — *J. biol. Chem.*, 1931, *94* : 581.

13. CORI G. T. şi ILLINGWORTH B. — *Biochim. biophys. acta*, 1956, *21* : 105.
14. DISALVO R. S., BLOOM W. L., BRUST A. A., FERGUSON R. W. şi FERRIS E. B. — *J. clin. Invest.*, 1956, *35* : 568.
15. ELLIS S. — *Pharmacol. Rev.*, 1956, *8* : 485.
16. Von EULER U. S. — *Pharmacol. Rev.*, 1951, *3* : 247.
17. Von EULER U. S. — *Noradrenaline*. Springfield, Ill., C. C. Thomas, 1956.
18. Von EULER U. S. şi LUFT R. — *Metabolism*, 1952, *1* : 528.
19. FOLKOV B. şi von EULER U. S. — *Circulation Res.*, 1954, *2* : 191.
20. FRITZ I. B., SHATTON J., MORTON J. V. şi LEVINE R. — *Amer. J. Physiol.*, 1957, *189* : 57.
21. GADDUM J. H. şi HOLTZBAUER M. — *Vitam. & Horm.*, 1957, *15* : 151.
22. GADDUM J. H., PEART W. S. şi VOGT M. — *J. Physiol.*, 1949, *108* : 467.
23. GOLDENBERG M., FABER M., ALSTON E. J. şi CHARGAFF E. C. — *Science*, 1949, *109* : 534.
24. GOLDENBERG M., PINES K. L., BALDWIN E. De F., GREENE D. G. şi ROH C. E. — *Amer. J. Med.*, 1948, *5* : 792.
25. GOLDFIEN A., ZILELI M. S., DESPOINTS R. H. şi BETHUNE J. E. — *Endocrinology*, 1958, *62* : 749.
26. GRUBER C. M. — *Amer. J. Physiol.*, 1914, *33* : 335.
27. HARRIS R. E. şi INGLE D. J. — *Amer. J. Physiol.*, 1940, *130* : 151.
28. HÖKFELT B. — *Endocrinology*, 1953, *53* : 536.
29. HOLTZBAUER M. şi VOGT M. — *Brit. J. Pharmacol.*, 1954, *9* : 249.
30. INGLE D. J., HALES W. M. şi HASELRUD G. M. — *Amer. J. Physiol.*, 1936, *114* : 653.
31. INGLE D. J. şi NEZAMIS J. E. — *Endocrinology*, 1950, *46* : 14.
32. KIRSCHNER N., GOODALL McC şi ROSEN L. — *Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.)*, 1958, *98* : 627.
33. LANDS A. M. — *Pharmacol. Rev.*, 1949, *1* : 279.
34. LANDS A. M. — *Amer. J. Physiol.*, 1952, *169* : 11.
35. LEONARD S. L. *Endocrinology, 1957, 60* : 619.
36. LUDUENA F. P., ANANENKO E., SIEGMUND O. H. şi MILLER L. C. — *J. Pharmacol.*, 1949, *95* : 155.
37. LUNDHOLM L. — *Acta physiol. scand.*, 1950, *21* : 195.
38. LUNDHOLM L. — *Acta physiol. scand.*, 1956, *39* (Suppl. 133).
39. LUNDHOLM L. şi MOHME-LUNDHOLM E. — *Acta physiol. scand.*, 1957, *38* : 237.
40. MOHME-LUNDHOLM E. — *Acta physiol. scand.*, 1953, *29* : (Suppl. 108).
41. OLIVER G. şi SHÄFER E. A. — *J. Physiol.*, 1895, *18* : 230.
42. RALL T. W., SUTHERLAND E. W. şi BERTHET J. — *J. biol. Chem.*, 1957, *224* : 463.
43. SOMOGYI M. — *J. biol. Chem.*, 1950, *186* : 513.
44. SOMOGYI M. — *Endocrinology*, 1951, *49* : 774.
45. SUTHERLAND E. W. şi CORI C. F. — *J. biol. Chem.*, 1951, *188* : 531.
46. TULLAR B. F. — *Science*, 1949, *109* : 536.

Capitolul al 55-lea

Glanda tiroidă

Jane A. Russell

Hormonul tiroidian
Natura hormonului circulant
Formarea tiroxinei în afara glandei tiroide

Încorporarea şi distribuirea iodului în glanda tiroidă

Funcţiile hormonului tiroidian
Carenţa de hormon tiroidian
Acţiunile hormonului tiroidian

Utilizarea compuşilor radioactivi ai iodului în studiul funcţiei tiroidiene
Circulaţia iodului
Schimburile de iod tiroidian

Reglarea funcţiei tiroidiene de către hormonul tireotrofic (TSH)

Hormonul tiroidian şi hipofiza

Guşa

Agenţii tireoinhibitori şi guşogeni
Mecanismul de acţiune al agenţilor tireoinhibitori

Controlul secreţiei de hormon tireotrofic

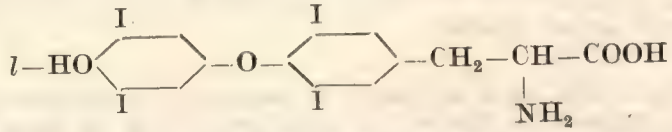
Glanda tiroidă, care se găseşte la vertebrate şi la toate ordinele superioare, ia naştere din planşeul faringian primordial. În forma sa cea mai dezvoltată, glanda se compune din doi lobi situaţi strict de fiecare parte a traheei, uniţi printr-un istm îngust de ţesut tiroidian sau conjunctiv peste faţa anterioară a acesteia. Ţesut tiroidian aberant poate fi răspîndit şi în alte părţi, la gît şi regiunile superioare ale toracelui. Glanda este destul de variabilă ca dimensiuni : ea este mai mare la femei decît la bărbaţi şi se măreşte şi mai mult în timpul sarcinii ; este relativ mai mare la tineri ; mărimea ei mai poate fi influenţată şi de conţinutul în iod al regimului alimentar, de temperatura mediului la care individul este adaptat, şi de alţi factori.

Din punct de vedere microscopic, se constată că ţesutul tiroidian constă în întregime din mici vezicule sau foliculi căptuşiţi cu epiteliu monocelular şi umpluţi cu o substanţă gelatinoasă omogenă numită coloidul tiroidei

(fig. 597). Celulele epiteliale variază ca mărime şi ca formă, de la forma turtită prin cea cubică la cea cilindrică, în raport cu starea secretorie a glandei. Cantitatea de coloid poate varia mult, de obicei în proporţie inversă cu înălţimea celulelor epiteliale. Între foliculii sferici şi complet închişi, există o cantitate mică de ţesut conjunctiv lax, bogat înzestrat cu capilare. Fibrele nervoase postganglionare din ganglionii cervicali şi nervul vag intră alături de vasele sanguine în glanda tiroidă pe toată lungimea ei şi formează plexuri întinse în pereţii arterelor mici dinăuntrul glandei. Această inervaţie nu este esenţială pentru funcţia normală a tiroidei, dar se crede că ea ar putea influenţa secreţia tiroidă prin controlarea debitului de sînge ce trece prin acest organ.

Hormonul tiroidian. Ca urmare a tratării cu succes a hipotiroidiei cu substanţă tiroidiană la începutul anului 1890, s-a cercetat în mod intens chimia ţesutului tiroidian. O concentraţie extraordinar de ridicată a iodului din glandă a fost observată pentru prima oară de Baumann în 1895 ; aproape un sfert din toată cantitatea de iod din corp se găseşte în acest organ, concentraţia fiind de 0,05% din greutatea în stare proaspătă a organului, sau de cîteva sute de ori mai mare decît concentraţia din oricare alt ţesut. S-a descoperit de timpuriu că aproape tot iodul din tiroidă se găseşte în combinaţie organică, strîns legat de proteina coloidului. Această proteină coloidală, descrisă prima oară de Ostwald în 1899, se numeşte tireoglobulină. Ea este o moleculă mare (greutatea moleculară aproximativ 675 000) care conţine iod în proporţii variabile pînă la 1% din greutate. Constatările moderne cu ajutorul radioautografiei confirmă localizarea în coloid a majorităţii iodului tiroidian.

După hidroliza proteinei tiroidiene, iodul a mai fost încă prezent mai ales în combinaţie organică. Kendall în 1915 a reuşit cel dintîi să izoleze din hidrolizat cantităţi mici de substanţă cristalină, bogată în iod, care era activă din punct de vedere terapeutic la bolnavii hipotiroidieni [39]. El a numit această substanţă *tiroxină*. Constituţia ei a fost stabilită de Harrington în 1926 ca fiind un aminoacid înrudit cu tirozina. Ea conţine 65% iod ca greutate. Aproape $^1/_4$ din iodul glandei normale se găseşte sub formă de tiroxină.



Pe lîngă tiroxină s-au mai găsit de atunci în tiroidă cîteva alte substanţe cuprinzînd iod. Principala este 3,5-diiodotirozina, care reprezintă cea mai mare parte a restului de iod din glandă. S-a mai comunicat că există şi monoiodotirozină în proporţie de 15—20% din iodul total. Niciuna dintre iodotirozine nu are vreo activitate hormonală. Mai de curînd, s-a mai găsit şi o altă substanţă : *l*—3,5,3′-triiodotironina, asemănătoare cu tiroxina, cu deosebirea că îi lipseşte un atom de iod la inelul al doilea [31, 51]. Această substanţă reprezintă numai cîteva sutimi din iodul tireoglobulinei. În acţiunea sa biologică ea este similară tiroxinei, fiind adesea chiar mai puternică. Cîteva substanţe sintetice analoge tiroxinei şi triiodotironinei posedă proprietăţi biologice similare [5]. Cele mai active dintre ele sînt acizii tetraiod- şi

triiodacetici („tetrac" şi „triac", în care acetatul înlocuieşte alanina în catenă laterală).

Natura hormonului circulant. Deoarece s-a constatat că tiroxina este ferm legată de tireoglobulină, s-a considerat timp de mulţi ani că iodotireoglobulina, aşa cum se numeşte acest complex, trebuie să fie mai degrabă hormonul decît tiroxina însăşi. Această concepţie a fost susţinută prin constatarea că iodul organic din sînge precipită cu proteinele sanguine prin mai mulţi reactivi. Totuşi, dovezi mai recente arată că forma circulantă a hormonului este tiroxina, nu tireoglobulina [51, 57]. Tiroxina poate fi extrasă din proteinele plasmatice prin simplă tratare cu solvenţi organici ca alcoolul butilic, în timp ce extracţia tiroxinei din ţesutul tiroid necesită hidrolizarea prealabilă a proteinelor cu baze puternice. Dacă la plasmă se adaugă tiroxină se constată că ea se amestecă imediat cu tiroxina deja prezentă (marcată cu I^{131}) şi în consecinţă ea nu se poate separa de aceasta prin recristalizare repetată sau prin distribuire între solvenţi. În sfîrşit, tiroxina adăugată la proteinele sanguine normale purificate (albuminele şi α-globulinele) se combină cu acestea aşa încît ea poate fi precipitată de agenţii obişnuiţi proteinoprecipitanţi. Acest fapt arată că hormonul circulant este în mod real tiroxina, transportată într-o combinaţie relativ laxă cu proteinele plasmatice. În plasma umană, s-a identificat de curînd o proteină specifică de fixare a tiroxinei [16, 23, 50]. Această substanţă, o α-globulină (situată între α_1 şi α_2), este în echilibru ionic cu tiroxina şi are în mod evident o afinitate foarte mare pentru hormon. Triiodotironina este legată de aceeaşi proteină dar într-o proporţie mult mai redusă.

Concentraţia hormonului tiroidian în sînge, calculată ca iod legat de proteină sau ca iodul ce poate fi extras cu butanol este extrem de mică. În serul uman normal, valorile se situează între 4—8 μg iod/100 ml, sau aproximativ 10^{-7} în calcul molar. În stări de hipotiroidie, se observă valori de 0—2 μg/100 ml, iar în hipertiroidie valorile pot fi de 15—20 μg [8, 47, 44]. Majoritatea hormonului din sînge se găseşte sub formă de tiroxină, dar s-au decelat şi cantităţi foarte mici de triiodotironină [30, 32]. Cantitatea reală de tiroxină liberă, nelegată de proteina vectoare din plasmă, trebuie să fie mult mai mică decît aceea de tiroxină fixată de proteină.

Formarea tiroxinei în afara glandei tiroide. Dacă la cazeină sau la alte proteine ce conţin tirozină se adaugă iodul ca element (nu sub formă de compuşi) şi se incubează amestecul în condiţii de pH, temperatură, aeraţie etc. controlate, se formează repede substanţe tireoactive. În acest mod au putut fi obţinute proteine care conţin pînă la 2—3% tiroxină. Procesul de formare a tiroxinei în aceste condiţii nu pare să fie de natură enzimatică. Constatările chimice arată că iodarea tirozinei în interiorul moleculei de proteină se produce iniţial urmată de cuplarea oxidativă a doua dintre reziduurile diiodotirozinei pentru a forma tiroxina. Tiroxina este încă legată de proteină şi poate fi eliberată numai după hidroliză. Tiroxina se poate forma *in vivo* în mod similar [51]. Elementul iod (în injecţie uleioasă) poate desfăşura o activitate hormonală, evident din cauză că tiroxina se produce la locul injecţiei şi difuzează apoi lent în restul corpului [6, 19]. În mod evident, formarea tiroxinei nu este specifică tiroidei, dar procesul trebuie să fie mult înlesnit de sistemele enzimatice din acest organ.

Încorporarea şi distribuţia iodului în glanda tiroidă. Glanda tiroidă a unui animal normal are o capacitate considerabilă de a absorbi iodul anorganic din plasmă şi de-al fixa în forme organice. Tiroida conţine o proporţie de

50 mg% iod, însă numai aproximativ 1 mg% în formă organică. Din contră, concentrația în iod a plasmei, la cantități medii de iod în alimentație este foarte scăzută — cel mult numai cîteva *micrograme* %. Iodura administrată la animale este foarte rapid asimilată de glanda tiroidă. Cînd se administrează cantități trasoare de iodură radioactivă * la șobolan sau alte animale mici, în cîteva minute apar cantități decelabile în tiroidă iar în cîteva ore 60—70% din doza administrată poate fi fixată în glandă (fig. 596) [12]. Majoritatea acesteia este la început sub formă de diiodotirozină ; tiroxina se formează ceva mai lent. Astfel iodarea organică în glanda tiroidă urmează același drum ca și în amestecurile cu cazeina. Totuși, cu concentrațiile substanțelor găsite în tiroidă, este necesară o respirație tisulară activă spre a furniza energia pentru oxidarea iodurii (în iod sau hipoiodit) și pentru formarea oxidativă a tiroxinei [51, 58, 61].

În mod normal, iodul care se absoarbe este aproape tot atît de rapid transformat în materii organice. Dacă, totuși, formarea compușilor organici este blocată (prin exces de iodură sau prin medicamente gușogene) iodul continuă să se absoarbă dar rămîne în cea mai mare parte sau în întregime sub formă de iodură anorganică (vezi tabelul 53). Deci concentrația de iodură din glanda tiroidă poate fi de 200—300 ori mai mare decît în plasmă. Aceste observații arată că tiroida are capacitatea nu numai de a forma rapid compuși organici ci și de a capta și reține iodura *anorganică* independent de transformarea sa ulterioară [12]. Un mecanism analog de concentrare pentru iodură a fost descris în glandele salivare și în mucoasa gastrică. Captarea iodurii depinde de metabolismul permanent al celulelor și este, în mod evident, rezultatul unui proces activ de transport, dar despre mecanism se știe ceva mai puțin. Alți factori care influențează metabolismul iodului din glanda tiroidă sînt discutați mai jos.

Funcțiile hormonului tiroidian. Deși prezența țesutului tiroidian funcțional nu este esențială pentru viața unui animal, o deficiență a secreției tiroide îi perturbează serios creșterea, dezvoltarea și bunăstarea.

Carența de hormon tiroidian. Principalele deficiențe produse de lipsa tiroxinei sînt următoarele :

1) La animalele cu sînge cald, constatarea cea mai caracteristică este o valoare scăzută a metabolismului bazal, fapt remarcat prima oară de Magnus-Levy în 1896. La majoritatea speciilor scăderea maximă după tiroidectomie este în proporție de 25—35%. Toate țesuturile corpului participă la această deficiență, conform determinărilor *in vitro* ale utilizării oxigenului de către organele supraviețuitoare. După tiroidectomie sau după încetarea tratamentului, valoarea metabolismului bazal scade treptat la o cifră redusă pînă cînd atinge un minimum în aproximativ 40—60 zile la om, sau 2—3 săptămîni la șobolan. S-a crezut că este posibil ca acest declin lent al metabolismului bazal să se datorească unei diminuări treptate a concentrației anumitor enzime celulare importante, dar datele asupra acestui punct sînt încă neconcludente. Frecvența pulsului, debitul cardiac și viteza de circulație sînt reduse, în parte ca o consecință a nevoii scăzute de oxigen în țesuturi, și probabil în parte și din cauză că mușchiul cardiac participă

* O doză trasoare de iodură marcată este aceea care nu face să crească în mod apreciabil cantitatea de iod din corp dar marchează efectiv iodul anorganic al lichidelor corpului.

la metabolismul deficitar [56]. Temperatura corpului poate fi scăzută, şi în mod obişnuit există o sensibilitate crescută la frig.

Obezitatea, despre care se crede în general că este o urmare a descreşterii valorii metabolismului bazal, nu este la majoritatea speciilor un fenomen însoţitor obişnuit al hipotiroidiei, deoarece apetitul este de obicei diminuat tot atît sau chiar mai mult decît valoarea metabolismului.

Despre alte consecinţe ale insuficienţei tiroidiene de felul celor descrise mai jos, s-a crezut că ar fi probabil secundare scăderii metabolismului organelor afectate. Totuşi pînă acum nu există în majoritatea cazurilor dovezi sigure pentru această corelaţie. Se ştie că o serie de medicamente ca dinitrofenolul fac să crească metabolismul atît *in vivo* cît şi *in vitro*, dar ele nu sînt capabile să reproducă efectele hormonului tiroidian. Mai observăm că tiroidectomia nu este un factor care influenţează valoarea metabolismului animalelor cu sînge rece, deşi ea întîrzie mult dezvoltarea somatică la aceste vieţuitoare.

2) Creşterea normală şi dezvoltarea normală, în special a sistemului osos şi a sistemului nervos, sînt inhibate în insuficienţă tiroidiană la indivizii tineri [14, 20, 54]. Animalele tinere tiroidectomizate cresc foarte lent pentru un scurt timp şi apoi rămîn pitice. Dezvoltarea centrelor de osificare ale oaselor este mult întîrziată şi poate să nu fie niciodată completă. Tratarea acestor animale cu cantităţi mici de hormon tiroidian timp de săptămîni sau luni permite creşterii şi osificării să se desfăşoare în mod normal. Totuşi, dacă animalul este atît hipofizectomizat cît şi tiroidectomizat, secvenţa maturaţiei este restabilită de tiroxină, dar creşterea generală a corpului şi a scheletului nu se produce. Pe de altă parte, dacă se administrează hormon hipofizar de creştere, creşterea reîncepe dar oasele rămîn imature. În mod evident, creşterea normală şi dezvoltarea normală pot fi determinate numai printr-o combinare adecvată de hormoni hipofizari şi tiroidieni. Acest fapt şi altele arată că tiroxina controlează în mod specific gradul de dezvoltare şi de maturaţie al scheletului, dar afectează creşterea generală a corpului numai în mod indirect prin intermediul hipofizei. Un corolar al acestei concluzii este că glanda tiroidă controlează şi funcţia hipofizară într-un grad considerabil.

Cînd hipotiroidia apare la copil (în specia umană), se produce o stare patologică cunoscută sub numele de cretinism. Această tulburare, care în trecut a apărut destul de frecvent în anumite regiuni ale lumii, se caracterizează prin nanism, deficienţă psihică ce se poate apropia de idioţie, şi un facies infantil particular datorit dezvoltării slabe a oaselor nazoorbitare [37]. Viscerele abdominale şi limba sînt adesea relativ mărite. Deoarece dezvoltarea scheletală este întîrziată, putem utiliza „vîrsta oaselor" individului, stabilită prin examen radiologic ca o metodă ajutătoare în diagnosticul hipotiroidiei şi ca un ghid terapeutic la persoanele tinere.

La ordinele inferioare ca amfibiile, metamorfoza este întîrziată pe timp nedefinit, deşi creşterea dimensiunilor nu este mult influenţată.

3) La adulţi ca şi la indivizii tinerii, reacţiile sistemului nervos şi ale aparatului neuromuscular tind să fie lente. S-a observat o diminuare a sensibilităţii la anumiţi stimuli externi, precum şi o diminuare a frecvenţei undelor α ale creierului. Reflexele tendinoase prezintă o întîrziere a timpului de contracţie şi în special a timpului de relaxare [41]. La om, un anumit grad de inerţie psihică este obişnuit şi se pot observa simptome de diverse aspecte, de la labilitatea emotivă pînă la psihoză sau imbecilitate.

4) Se pot recunoaşte cîteva modificări specifice ale metabolismului intermediar. Excreţia de azot *à jeun* este diminuată aproape proporţional cu reducerea valorii metabolismului, aşa cum este cazul şi cu excreţia de azot în diabetul florizinic sau pancreatic. Colesterolul seric este crescut, evident din cauză că viteza de catabolizare a colesterolului scade într-o mai mare măsură decît aceea a formării sale [52]. Gradul de absorbţie a hidraţilor de carbon şi a acizilor graşi din tractul gastrointestinal este scăzut ; aplatizarea curbei de toleranţă la glucoză menţionată frecvent este probabil mai ales rezultatul acestei împrejurări. Anemia este un fenomen destul de comun.

5) Mixedemul *. La subiecţii umani, dar într-o proporţie mai mică şi la majoritatea speciilor animale, insuficienţa tiroidiană gravă poate fi însoţită de o îngroşare şi o infiltrare a pielii şi a ţesutului subcutanat îndeosebi la faţă şi extremităţi. Individul poate să pară a fi oarecum gras (dar de obicei el nu este), suprafaţa pielii este uscată şi aspră şi se observă un facies caracteristic inexpresiv sau ca o mască. Această stare este cunoscută ca mixedem, datorită părerii mai vechi că ea s-ar datori unei acumulări de mucus în ţesuturi. Cantităţi considerabile de apă, substanţe azotate şi săruri sînt reţinute în spaţiile interstiţiale ale pielii [11], şi mai poate exista şi un anumit grad de edem al organelor interne, în special al inimii. Se cunosc puţine lucruri despre patologia chimică a acestei afecţiuni. Substanţele acumulate conţin mucină (mucoproteine sau mucopolizaharide), care se colorează caracteristic [9, 24]. Deoarece aceste substanţe sînt intens ionizate şi sînt destul de active din punct de vedere osmotic, este probabil că ele sînt responsabile de reţinerea interstiţială a apei şi sărurilor. Este posibil ca substanţele acumulate să reprezinte o supraabundenţă de „substanţă fundamentală" normală, rezultată din catabolismul său relativ lent.

Acţiunile hormonului tiroidian. Ca şi în cazul dezvoltării insuficienţei tiroidiene efectele terapiei de substituţie necesită un oarecare timp pentru a deveni evidente (fig. 595). Dacă se administrează o doză mare unică de tiroxină, prima modificare decelabilă a valorii metabolice se poate observa în 2—3 zile iar efectul maxim în 7—9 zile ; cu doze mai mici administrate zilnic efectul cumulativ maxim este atins în cîteva săptămîni. Triiodotironina acţionează mai rapid decît tiroxina, primele modificări ale metabolismului bazal devenind evidente după 12—24 ore, efectul maxim fiind atins în 2—3 zile după o doză unică [5, 7]. Efectul maxim al unei doze de triiodotironină este considerabil mai mare decît cel al tiroxinei, dar întrucît metabolismul bazal scade de asemenea mai rapid după triiodotironină, efectele totale ale dozelor unice din cele două substanţe, însumate timp de mai multe zile, nu pot fi prea diferite. Cu un dozaj de întreţinere, triiodotironina este de obicei cam de 3—5 ori mai activă ca tiroxina.

Ţinînd seama de activitatea mai intensă a triodotironinei, Gross şi Pitt-Rivers şi alţii au sugerat că tiroxina se transformă în triiodotironină în ţesuturile unde ea acţionează, iar această din urmă substanţă poate fi forma activă reală a hormonului. Totuşi, deşi tiroxina poate să piardă în oarecare măsură iodul *in vivo*, devenind triiodotironină, transformarea

* Cuvîntul mixedem este adesea folosit în înţelesul de hipotiroidie ce se dezvoltă la adult ; dar în realitate termenii nu sînt sinonimi deoarece mixedemul este numai unul din simptomele insuficienţei tiroidiene.

este evident destul de lentă în majoritatea ţesuturilor şi nu pare să fie un proces obligatoriu în metabolismul tiroxinei. O altă explicaţie a activităţii mai intense şi mai rapide a triiodotironinei este că ea este mai puţin strîns legată de proteinele plasmatice decît tiroxina, şi deci că sediile tisulare, care urmează să fixeze hormonii activi, sînt capabile să concureze mult mai eficient pentru triiodotironină decît pentru tiroxină [50, 51]. În acord cu această părere este şi faptul că, în timp ce tiroxina administrată

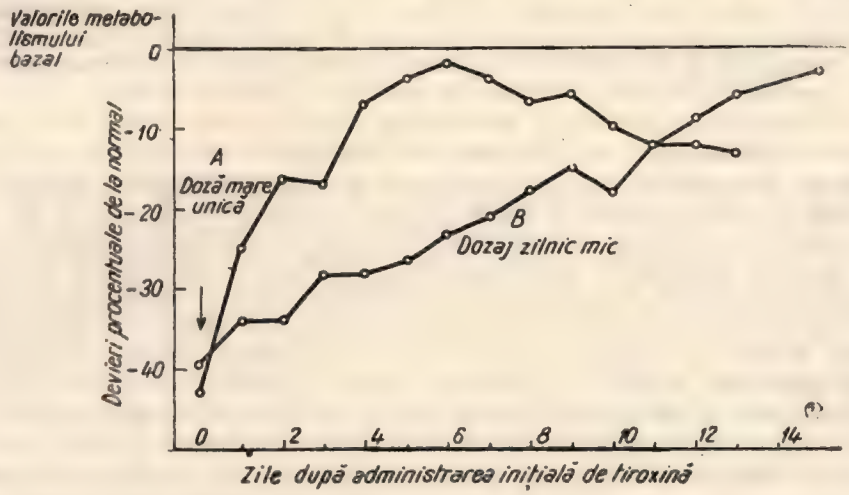


Fig. 595. — Efectul tiroxinei (polipeptid) asupra vitezei metabolismului bazal al subiecţilor hipotiroidieni. A — doză mare unică conţinînd 6,5 mg iod (cifrele medii din trei cazuri); *B* — administrarea zilnică a unor doze mai mici conţinînd 0,5 mg iod (media a 5 cazuri). A se remarca ritmul lent în care hormonul influenţează metabolismul. Acţiunea cumulativă a dozelor mici este de asemenea evidentă; în acest caz efectul maxim al dozajului de durată nu se observă încă. (După Salter şi colab., *J. clin. Invest.*, 1933, *12*: 327).

face să crească iodul fixat de proteine la nivele normale sau peste normal, triiodotironina nu produce acest lucru, dar în schimb ea este scoasă din sînge destul de rapid [16, 51, 53].

Administrarea de tiroxină sau de substanţă tiroidiană indivizilor hipotiroidieni poate să producă dispariţia tuturor simptomelor. La adult, deficienţele chiar de lungă durată pot fi cu timpul complet remediate. La copiii cu hipotiroidie congenitală, dacă tratamentul nu este început într-un stadiu foarte precoce, dezvoltarea deficitară a sistemului nervos poate să nu mai fie complet remediabilă.

Administrarea unor cantităţi excesive de hormon tiroidian va produce o serie caracteristică de simptome atît la om, cît şi la animalele de experienţă. Metabolismul este ridicat, uneori chiar dublu. Există o pierdere în greutate (incluzînd atît pierderea de proteine corporale cît şi de grăsimi), diureză, scăderea glicogenului hepatic şi o curbă ridicată a toleranţei la glucoză. Aceasta din urmă este mai ales rezultatul unei absorbţii

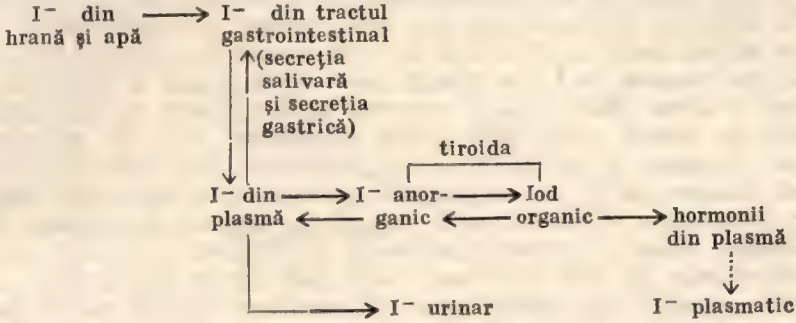
rapide de glucoză din tractul gastrointestinal. Poate că efectele cele mai accentuate ale hipertiroidiei sînt cele asupra sistemului nervos. Sensibilitatea reflexă, şi în special reactivitatea sistemului nervos vegetativ sînt crescute. Se observă transpiraţie, roşeaţă, respiraţie rapidă, palpitaţii, activitate gastrointestinală crescută, şi tremurături fine ale muşchilor. Inima pare să fie afectată în mod special; tahicardia poate deveni foarte accentuată, iar debitul cardiac este mărit. La om, perturbările emotive şi nervozitatea sînt obişnuite. Efectele hormonului tiroidian asupra sistemului nervos nu sînt bine elucidate. Ele par a nu fi strict legate de valoarea metabolismului, deoarece ele apar precoce în cursul administrării hormonului, înainte de a se observa vreo creştere marcată a valorii metabolice, şi nu se reproduc prin alte mijloace de creştere a metabolismului.

Mecanismul de acţiune a hormonului tiroidian este necunoscut. S-au comunicat modificările concentraţiei sau activităţii unei serii de sisteme enzimatice din ţesuturi, dar nici un punct specific din secvenţa metabolică nu poate fi indicat drept sediu al acţiunii hormonului. Cu cîţiva ani în urmă Lardy şi colab. au prezentat dovezi care sugerează că acţiunea tiroxinei ar putea semăna cu aceea a dinitrofenolului, care „decuplează" grupul de legături fosfatice macroergice de sistemul oxidativ de susţinere, permiţînd astfel acestuia din urmă să funcţioneze mai rapid dar mai puţin eficient [42]. Totuşi, concentraţia de tiroxină necesară pentru a produce aceste efecte, fie *in vitro*, fie *in vivo* a fost de cîteva ori mai mare decît cea prezentă în mod normal *in vivo*, iar dovezi recente au indicat că efectele observate ar putea fi artefacte ale acestei concentraţii nefiziologice [43]. Nu pare verosimil ca hormonul să poată acţiona ca un catalizator în sine, dar este posibil ca el să poată realiza eliberarea sau producerea vreunui cofactor sau enzime cu un rol hotărîtor pentru transferul de energie [4].

Hipertiroidia spontană (boala Graves sau Basedow) este o stare destul de obişnuită la om. Ea se poate asocia cu un adenom al tiroidei, sau mai frecvent cu o hiperplazie difuză a glandei. Cauza acestei din urmă stări este necunoscută; s-a afirmat că secreţia excesivă de hormon tireotrofic ar putea fi incriminată. Exoftalmia, care însoţeşte adesea aşa-numita guşe toxică (hiperplazia difuză), a fost reprodusă la animale, nu prin administrate de tiroxină, ci prin injectare de extracte hipofizare anterioare [17, 18].

Utilizarea compuşilor radioactivi ai iodului în studiul funcţiei tiroidiene. De cînd s-au descoperit cu vreo 20 de ani în urmă nişte izotopi puternic radioactivi ai iodului, ei au fost larg utilizaţi ca „indicatori" biologici ai iodului [38, 39]. În consecinţă, se cunoaşte mai mult despre fiziologia glandei tiroide decît despre oricare alt organ endocrin. După cum s-a menţionat mai înainte, dacă iodura anorganică a corpului este înlocuită prin iodură izotopică, iodul activ este încorporat rapid în tiroidă în combinaţii organice. Cantitatea de izotop poate fi determinată prompt cu aparate adecvate de măsurat, fie *in vitro*, fie *in vivo*. Uşurinţa cu care poate fi efectuat acest lucru a contribuit, totuşi, la mascarea multilateralităţii considerabile de interpretare a datelor astfel obţinute. Dificultăţile se datoresc faptului că nu toată cantitatea de compuşi iodici din plasmă cît şi iodul tiroidian sînt supuşi unei „primeniri" — adică, sînt permanent înlocuiţi

de iodul normal ce intră în corp prin alimente şi apă. O schemă a metabolismului iodului poate fi aştfel reprezentată :



Circulaţia iodului [49]. Dacă se marchează iodura din plasmă se constată că se îndreaptă iniţial în trei direcţii : în tractul gastrointestinal, prin secretarea activă de iodură de către glandele salivare şi stomac, în tiroidă, şi în urină pe calea excreţiei renale. Cele 3 căi sînt aproximativ egale ca importanţă. Iodura din tractul gastrointestinal este imediat intens reabsorbită, dar desigur că iodul excretat se pierde. Prin urmare, tiroida şi rinichii se găsesc de fapt într-o competiţie permanentă pentru iodul marcat. La oamenii normali se excretă aproximativ 2/3 din substanţa marcată, iar absorbţia maximă de I * în tiroidă este numai de aproximativ 1/3 din doza injectată [13, 49]. Consecutiv acestei corelaţii, orice factor care afectează funcţia renală şi excreţia iodurii va modifica de asemenea şi absorbţia de I * în tiroidă, dar desigur în mod invers.

Concentraţia iodurii plasmatice este în mod normal foarte scăzută (cel mult cîteva micrograme %), dar ea poate varia considerabil în raport cu cantităţile de iodură introduse o dată cu hrana şi apa. În teorie, concentraţiile mai mari de iodură plasmatică vor dilua o doză dată de I *, astfel încît iodura normală va transporta mai puţin I* cu sine decît este deplasat în tiroidă sau decît s-a excretat. Totuşi, în limitele „normale" destul de largi ale concentraţiilor de iodură, viteza absorbţiei tiroidiene şi viteza excreţiei de iodură par să fie proporţionale cu concentraţia respectivă [13, 39, 55]. O creştere a vitezei tinde astfel să contrabalanseze diluţia I * şi astfel indicatorul nu este mult influenţat de variaţiile normale ale iodurii plasmatice. Pe de altă parte, cînd iodura plasmatică este mult crescută peste normal, acţionează alţi factori. În acest caz, excreţia de iodură continuă să crească aproape proporţional cu concentraţia (*clearance*-ul renal al iodurii este aproape constant în limite largi ale concentraţiilor de iodură) ; însă absorbirea iodurii în tiroidă nu este proporţională cu concentraţia deoarece se pare că există o limită în ce priveşte viteza cu care poate acţiona mecanismul de captare a iodurii. În consecinţă, cînd iodura plasmatică este foarte crescută, fracţiunea de I * excretată este mărită, iar absorbirea în tiroidă este mică [13, 55]. La om, administrarea de 1 mg de iodură de sodiu o dată cu indicatorul reduce absorbţia tiroidiană de I * cu aproximativ 50%. În mod similar, alte medicamente care conţin iod şi pot elimina iodură pe perioade lungi de timp pot de asemenea să împiedice încorporarea normală a I * de către tiroidă.

* În acest capitol I^{131} este redat ca I *.

Un alt factor care influenţează deplasarea I * plasmatic este proporţia în care iodura plasmatică este înlocuită prin iodurile normale din alimente şi apă. După ce se administrează I *, cantitatea de I * din plasmă scade de obicei în mod continuu din cauza acestei substituiri şi în aproximativ 24 de ore toată cantitatea de I * este scoasă din plasmă. Prin urmare, absorbţia maximă de I * în tiroidă poate să fie atinsă în acest timp sau chiar mai înainte. Dacă, totuşi, raportul dintre viteza de substituire şi cantitatea de iodură plasmatică (adică primenirea relativă) se modifică, proporţia timpului se va modifica de asemenea. Prin schimburi rapide, absorbţia maximă de I * se va produce precoce ; prin schimburi lente (ca în cazul cînd iodura plasmatică este crescută iar ingestia sau excreţia de iod este scăzută), absorbţia maximă nu poate să aibă loc timp de cîteva zile.

Schimburile de iod tiroidian. Iodul sub formă anorganică sau în combinaţii organice din tiroidă, este de asemenea înlocuit mereu pe măsură ce hormonul se formează şi este secretat. Aceasta înseamnă că I * este mai întîi absorbit şi după aceea eliminat ; cînd se administrează I *, cantitatea de I * din glandă va atinge totdeauna un maximum şi apoi va scădea treptat, dispărînd în cele din urmă. În tiroida oamenilor normali, gradul de secreţie este mic în comparaţie cu cantitatea de iod prezentă în glandă, astfel că prea puţin I * părăseşte glanda în timpul primelor 24 de ore. În acest moment, în care nu mai intră deloc I * din plasmă şi cînd numai puţin I * părăseşte glanda, absorbţia de I * va fi maximă şi va constitui un element precis de măsurare a funcţiei tiroidiene. Totuşi, dacă schimburile de iod din tiroidă sînt mai rapide decît în acest caz, cum este în hipertiroidie la om sau cum se întîlneşte în mod obişnuit la animale mici ca şobolanul, I * din glandă atinge maximum cu mult mai devreme (fig. 596). Deoarece absorbirea şi eliminarea de I * „se suprapun", este greu de făcut în acest caz determinarea precisă prin calcul a funcţiei tiroide. Probabil că metoda cea mai bună în asemenea condiţii este de a observa *viteza diminuării iodului tiroidian* cînd nu se mai absoarbe I * (după ce I * plasmatic a coborît la zero).

Reglarea funcţiei tiroidiene de către hormonul tireotrofic (TSH). În absenţa hipofizei, tiroida se micşorează ca mărime sau nu se mai poate dezvolta normal, celulele epiteliului tiroidian se subţiază şi se turtesc, iar spaţiile foliculare se umplu cu coloid (fig. 597). Deşi tiroida nu este probabil complet inactivă, de fapt ea trebuie să fie astfel, deoarece majoritatea sechelelor obişnuite ale tiroidectomiei se observă şi după hipofizectomie. Metabolismul bazal este scăzut, scheletul nu ajunge la maturaţie şi, la animalele inferioare, metamorfoza nu se produce. De asemenea, hipertrofia fiziologică a tiroidei, aşa cum se întîmplă cînd un animal este expus la frig pentru o durată de timp, este absentă atunci cînd s-a extirpat hipofiza. Astfel, atît creşterea, cît şi funcţia tiroidei depind aproape complet de prezenţa hormonului tireotrofic.

Pe de altă parte, cînd se administrează tireotrofină celulele epiteliale se înalţă luînd o formă cubică sau cilindrică, iar o mare parte din coloid dispare. Astfel de modificări sînt socotite ca hiperplazice. Mai tîrziu, se pot forma celule şi foliculi noi iar glanda se măreşte. Aceste transformări sînt asociate în mod normal cu o secreţie mărită de tiroxină, cum s-a putut constata prin cantităţi crescute de iod fixat de proteinele din plasmă şi prin efecte fiziologice ca de exemplu creşterea metabolismului bazal.

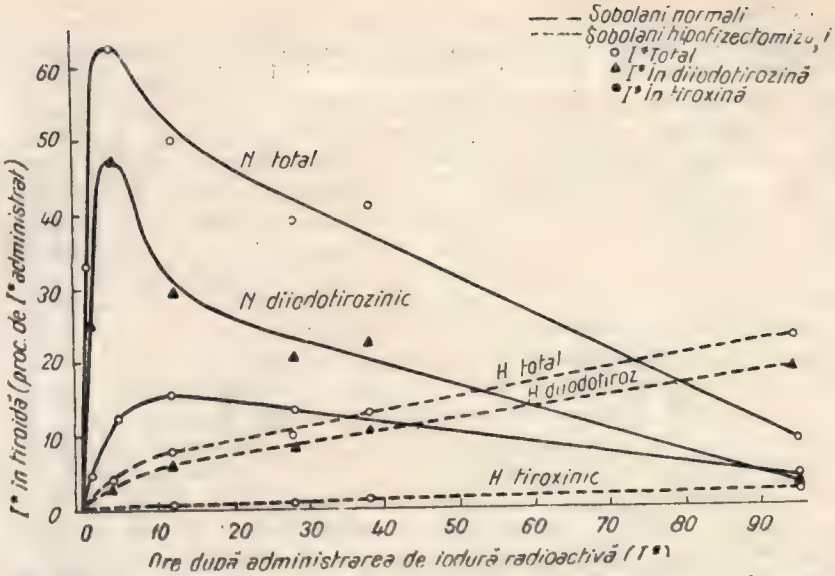


Fig. 596. — Absorbția de iodură marcată (doză indicatoare) și formarea de diiodotirozină și tiroxină în glanda tiroidă a șobolanilor normali și hipofizectomizați. Viteza de încorporare a iodurii în combinații organice, de transformare a diiodotirozinei în tiroxină, și de eliberare a iodului organic din glandă sînt toate mult mai lente în absența tireotrofinei hipofizare. (După datele lui Morton și colab., *Endocrinology*, 1942, *30*: 495).

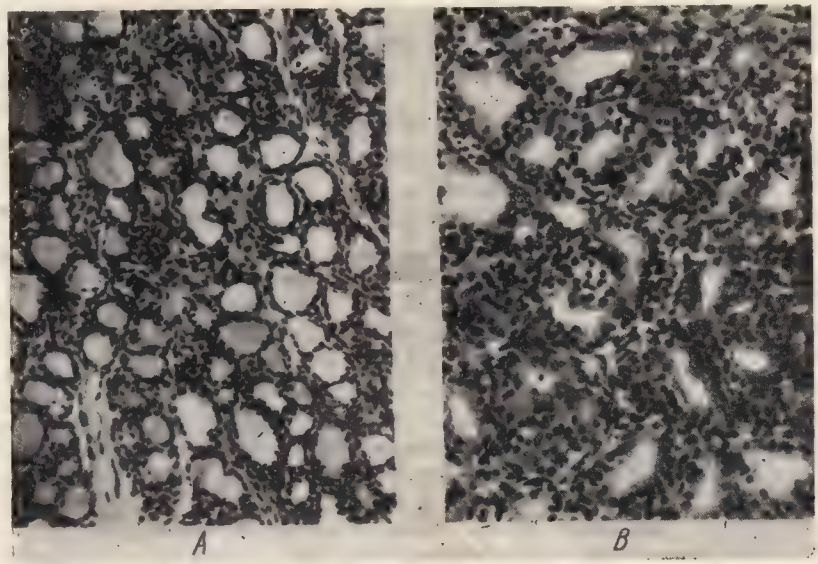


Fig. 597. — Secțiuni din glandele tiroide ale șobolanilor hipofizectomizați. A — netratați; *B* — tratați cu hormoni tireotropi. Se observă înălțimea mai mare a celulelor epiteliale, pierderea de coloid și creșterea în volum a multor foliculi sub influența hormonului. (Din Evans, *Science in progress, fifth series*, New Haven, Yale University Press, 1947).

S-a studiat gradul de acţiune al tireotrofinei prin efectele sale asupra conţinutului de iod al tiroidei şi asupra proporţiei încorporării sau eliminării iodurii radioactive de către glandă [12, 38, 59]. După ablaţia hipofizei, conţinutul total de iod al tiroidei rămîne normal însă administrarea de hormon tireostimulant (TSH) provoacă eliminarea promptă a iodului, mai ales ca tiroxină. Dacă iodul tiroidian este marcat prin administrare prealabilă de I *, proporţia diminuării I* în glanda tiroidă poate fi urmărită ca o măsură a gradului de secreţie a hormonului. Pierderea de I * este mult accelerată de TSH, iar acest procedeu oferă una dintre cele mai sensibile şi mai precise metode de evaluare a activităţii hormonului tireotrofic. Evident TSH nu controlează numai creşterea şi nivelul general funcţional al tiroidei, ci el trebuie să stimuleze în mod activ şi secreţia hormonului tiroidian.

Tireotrofina influenţează şi viteza de formare a hormonului de către tiroidă. După cum se vede în fig. 596, cînd se administrează iodură radioactivă la şobolanii hipofizectomizaţi, viteza iniţială de încorporare a I * în tiroidă este intens diminuată. Cantitatea mică de iodură absorbită este transformată în parte în diiodotirozină, dar se formează numai cantităţi mici de tiroxină. În contrast cu tiroida normală, care începe să-şi elimine iodura marcată după ce concentraţia maximă a fost atinsă în cîteva ore, tiroida şobolanului hipofizectomizat continuă să absoarbă I * în mod foarte lent timp de cîteva zile. Astfel, viteza totală de înlocuire a iodului din tiroidă — adică absorbirea iodului ca şi eliminarea sa ca hormon — trebuie să fie foarte lentă în absenţa hipofizei.

Efecte contrarii se observă cînd se studiază gradul de încorporare a I * de către tiroide hiperplazice. Cîteva date reprezentative obţinute de Chaikoff şi colab. [12] la cobai cărora li s-a administrat tireotrofină sînt prezentate în tabelul 52. Tiroidele animalelor tratate erau aproape dublate ca mărime, după cum era şi concentraţia iodului hormonal plasmatic. Con-

Tabelul 52

Efectul tireotrofinei asupra plasmei şi iodului tiroidian**

	I plasmatic fixat de proteine		*Greutatea tiroidei* mg	*I tiroidian*				
	I Total γ/100 ml	I* ***		Iod total mg/100 g	I* % din cantitatea administrată			
					Total	Iodură anorganică	Diiodotirozină	Tiroxină
Lot normal	2,1	12	68	45,2	10,5	0,1	9,5	0,9
Tratați cu tireotrofină	5,9	85	122	11,1	33,0	1,0	25,0	7,0

** Cobaii (4 sau 5 animale de fiecare grup) au fost tratați cu tireotrofină timp de 4 zile. Apoi s-au administrat cantități indicatoare de I* iar analizele s-au efectuat după 16 ore.

*** La sută de I* plasmatic total.

(După Chaikow şi Taurog, *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 1948, *50*: 377)

ţinutul de iodură al glandelor era mult redus din cauza eliminării hormonului în timpul tratamentului. La 16 ore după administrarea cantităţilor indicatoare de I *, cantităţile de I * constatate în tiroide erau triplate în comparaţie cu cele din glandele normale, iar acest I * cuprindea o proporţie mult mai mare de tiroxină; cantităţile de tiroxină marcată prezente atît în tiroidă, cît şi în plasmă, erau crescute de 7 ori peste cele obser-

vate la martori. Se poate de asemenea să se fi produs o oarecare creştere a capacităţii de a concentra iodura anorganică. Este clar că atît formarea, cît şi eliberarea tiroxinei au fost accelerate prin tratarea prealabilă a animalelor cu tireotrofină.

Un alt efect al TSH se observă cînd se cercetează iodul anorganic din glandă. După cum am menţionat mai înainte, cînd încorporarea iodului în combinaţii organice este blocată de anumite medicamente, I * se acumulează în glandă ca iodură anorganică. Raportul dintre concentraţia I * în tiroidă faţă de cea din ser numit raportul T/S de iodură, devine atunci mai mare decît în glanda normală. În condiţii adecvate, acest raport este un indicator al capacităţii glandei de a concentra sau de a „capta" iodura anorganică. La animalele hipofizectomizate, raportul T/S de iodură este mult mai scăzut în prezenţa unui medicament de blocaj decît este acelaşi raport la un animal normal tratat similar, iar prin tratament premergător cu TSH raportul se restabileşte la un nivel normal sau chiar crescut [34, 35, 59, 62]. Modificările raportului T/S furnizează de asemenea o indicaţie sensibilă a activităţii tireotrofinei prezentînd doze mai mici de hormon decît sînt necesare pentru a influenţa mărimea sau aspectul histologic al glandei. Deoarece mecanismul de captare a iodurii tiroidiene limitează gradul iodării organice a glandei, este posibil ca acţiunea tireotrofinei asupra absorbţiei de I * să se exercite prin mecanismul de captare, mai degrabă decît asupra formării hormonilor tiroidieni înşişi.

Astfel e evident că hormonul tireotrofic controlează toate fazele principale ale activităţii glandei tiroide: mecanismul concentrării iodurii, formarea de iodotirozine şi iodotironine şi secreţia de hormoni tiroidieni.

Hormonul tiroidian şi hipofiza. Nu numai tiroida este sub controlul tireotrofinei dar, după cum se vede din dovezile citologice şi fiziologice, şi hormonul tiroidian influenţează hipofiza. La animalele tiroidectomizate, numărul de celule bazofile din hipofiza anterioară este mult crescut iar unele din aceste celule devin foarte mari şi vacuolate. Tratamentul cu tiroxină împiedică aceste modificări sau poate chiar să producă un anumit grad de involuţie a unora din celulele bazofile [29]. Aceste observaţii şi altele asemănătoare au fost interpretate ca indicînd că un anumit tip de celulă bazofilă [33, 47, 48] este sursa tireotrofinei şi că activitatea secretorie a acestei celule este inhibată de tiroxină şi intensificată în absenţa acesteia. În acord cu această ipoteză sînt numeroase observaţii ce se referă la efectele tiroxinei asupra funcţiei tiroidiene. De exemplu, la animalele intacte ca şi la subiecţii umani intacţi, tratamentul cu tiroxină inhibă, atît absorbirea de către tiroidă a I * administrat, cît şi eliminarea sa ulterioară [21, 38, 55]. De asemenea, după o perioadă de administrare de hormon tiroidian, conţinutul de iod hormonal al serului poate să fie temporar mult mai scăzut decît valoarea normală. În mod evident activitatea tiroidei scade în prezenţa unui exces de hormon tiroidian, iar efectul acesta se explică cel mai bine ca fiind datorit inhibării producerii de tireotrofină de către hipofiza subiectului în cauză. Această relaţie între hormonul tiroidian şi hipofiză este astfel complet paralelă cu aceea dintre hormonii corticosuprarenali sau estrogeni şi hipofiză în secretarea hormonilor tropi respectivi.

În timp ce secreţia hormonului tireotrofic este mărită prin insuficienţa tiroidiană, se observă şi alte modificări ale hipofizei. Celulele acidofile îşi pierd granulaţiile, uneori în totalitate dacă tiroxina — fie exogenă fie endogenă — lipseşte complet [29]. Aceste celule sînt foarte sensibile la tireoto-

xină şi acest efect a fost utilizat experimental ca o indicaţie a distrugerii complete a tiroidei. Este posibil ca dispariţia granulaţiilor acidofile să fie în legătură cu absenţa evidentă a producerii hormonului de creştere de către hipofiză în insuficienţa tiroidiană [20, 54].

Guşa. Mărirea vizibilă a glandei tiroide se produce frecvent la om şi la animalele domestice. O asemenea tiroidă mărită se numeşte guşă. Tipul cel mai obişnuit, neînsoţit de semne evidente de hipofuncţie sau hiperfuncţie a glandei, se numeşte guşe simplă. Această stare a fost endemică timp de secole în multe regiuni ale lumii, în special în regiunile continentale. Deşi cauza formării unor asemenea guşi nu este cunoscută în toate cazurile, astăzi este sigur că un factor etiologic important este lipsa relativă sau absolută a iodului din alimentaţie sau din apa de băut. S-au făcut multe observaţii cu privire la raportul dintre distribuirea geografică a iodului în sol şi în substanţele alimentare pe de o parte şi predominanţa guşii. O demonstraţie convingătoare a acţiunii preventive a iodului a fost comunicată în 1920 de Marine şi Kimball [45]. Printre elevele din Akron, Ohio, incidenţa guşii (la persoane care avuseseră în prealabil tiroide normale) a scăzut de la 27% din grupa netratată la 0,2% la subiecţii care primiseră un supliment de iodură timp de un an sau doi. O examinare mai recentă din Michigan a arătat reducerea similară a incidenţei guşii urmînd introducerii largi de clorură de sodiu iodată [10]. La animalele de experienţă ţinute în regiuni foarte sărace în iod, se produce cu regularitate mărirea glandei tiroide pînă la de cîteva ori faţă de dimensiunile normale, acest lucru fiind împiedicat complet prin administrare de mici cantităţi de iod. Pentru prevenirea guşii, ingestia alimentară de iod, recomandată pentru subiecţii umani normali este de aproximativ 0,1 mg/zi, cu cantităţi suplimentare în timpul sarcinii. Deoarece alimentele provenite din regiuni deficitare în iod pot să nu conţină această cantitate, se practică larg utilizarea sării de masă iodate (conţinînd, de exemplu, o parte iodură la 100 000) ; acest lucru a fost timp de mulţi ani impus prin lege în unele ţări europene.

Guşa simplă, dacă nu este mare, nu reprezintă o ameninţare deosebită pentru sănătatea individului. Totuşi, ea poate fi un indicator al insuficienţei uşoare sau liminare de hormon tiroidian. Hipotiroidia manifestă se dezvoltă mai frecvent la indivizii cu guşe, şi atît mixedemul cît şi cretinismul au fost mai frecvente în regiunile cu purtători de guşe decît în alte părţi. În lumina cunoştinţelor prezente despre fiziologia tiroidiană, pare verosimil că mărirea tiroidei în carenţa de iod este un semn al unei creşteri a debitului de tireotrofină hipofizară, care la rîndul ei poate fi rezultatul unor nivele de hormon tiroidian circulant scăzute cel puţin la limită. Mărirea glandei este funcţională prin aceea că ea permite organismului să utilizeze în cele mai bune condiţii cantităţile existente de iod oricît de mici ar fi ele.

Agenţii tireoinhibitori şi guşogeni. S-a constatat că un mare număr de substanţe au proprietatea de a inhiba funcţia tiroidiană şi de asemenea de a produce în majoritatea cazurilor formarea guşii la animalele de experienţă [1, 3, 67]. Unii din aceşti factori se utilizează acum pe scară largă în studiul fiziologiei tiroidiene şi în tratamentul clinic al hipertiroidiei. Medicamentele active aparţin unor categorii diferite de compuşi. Principalele tipuri sînt :

1) anionii cu configuraţie anumită, reprezentaţi de tiocianat, dar cuprinzînd şi grupe ca percloratul sau nitratul ;

2) unele sulfamide ;

3) substanţe tioureice de substituţie şi compuşi înrudiţi în care sulful înlocuieşte oxigenul.

Tabelul 53

Efectul propiltiouracilului asupra glandei tiroide*

	Greutatea tiroidei mg	*Iodura din tiroidă* mg/100 g		*I* (% din cantitatea administrată după 6 ore)*		
		Organic	Anorganic	Total	Organic	Anorganic
Lotul	20	48,0	1,2	26	25,0	1,0
Tratat cu propiltiouracil	58	0,6	0,5	6	0,5	5,5

* Şobolanii au primit propiltiouracil timp de 16 zile (0,15% în alimentaţie) iar după aceea cantităţi indicatoare de I*. (După Taurog şi colab., *J. biol. Chem.*, 1947, *171*: 189).

Excesul de iodură poate fi clasat în mod asemănător din cîteva puncte de vedere. Cei mai activi din aceşti factori tireoinhibitori sînt tiouracilii şi mercaptoimidazolii. Unul dintre cei mai curent întrebuinţaţi în lucrările experimentale este propiltiouracilul, care este guşogen la şobolani cînd sînt hrăniţi cu o cantitate de 0,1 mg/100 g/zi.

S-a constatat că se produc agenţi tireoinhibitori şi în natură. Se ştia de mulţi ani că anumite alimente vegetale, în primul rînd cele din familia verzei şi napului, pot produce guşe la animale cînd acestea sînt hrănite cu cantităţi mari pe o perioadă de timp [27]. Mai recent, s-a demonstrat inhibiţia acută a absorbirii iodului de către tiroidă la oamenii normali după ingerarea unui prînz compus din unele din aceste alimente [28]. Factorul activ care se găseşte în seminţele plantelor din familia *brassica* a fost identificat drept viniltiooxazolidon, un compus înrudit ca structură cu derivaţii tioureici [2]. Este posibil ca în unele cazuri dezvoltarea guşii la subiecţii umani să fie datorită ingerării excesive de alimente ce conţin factori guşogeni de tip similar ce se produc în mod natural.

Mecanismul de acţiune al agenţilor tireoinhibitori [3, 9, 46, 51]. Cînd se administrează animalelor pe perioade de timp adecvate factori de tipul descris mai sus, glanda tiroidă se măreşte foarte mult, adesea de cîteva ori mărimea normală. Din punct de vedere histologic glanda prezintă un aspect hiperplazic, ca şi cînd s-ar fi administrat tireotrofină. Totuşi, simptomele manifestate de animal sînt mai ales cele ale unei funcţii tiroidiene reduse; concentraţia hormonului tiroidian în sînge este scăzută iar în glandă se găseşte foarte puţină tiroxină. În mod evident, efectul factorului guşogen este de a restrînge sau de a împiedica producerea de tiroxină. Mărirea glandei necesită prezenţa hipofizei anterioare, şi ea poate fi prevenită prin administrare de tiroxină sau triiodotironină. Prin urmare, formarea guşei depinde de acţiunea hormonului tireotrofic; cînd formarea de tiroxină este blocată de medicament, nivelul sanguin al hormonului scade; aceasta stimulează hipofiza pentru a secreta mai multă tireotrofină — desigur, printr-un efort pentru a mări producţia de tiroxină — iar glanda se măreşte în mod inutil.

În acord cu interpretarea efectelor lor, toţi factorii antitiroidieni sau guşogeni inhibă absorbirea de I* de către glanda tiroidă. Iodul, care iniţial a fost prezent în glandă se pierde repede din cauza secretării continui de hormoni fără a fi înlocuit. Mecanismele prin care absorbţia de iod este

inhibată, deşi asemănătoare ca efecte finale în toate cazurile, se deosebesc între ele ca şi unele din categoriile de compuşi menţionaţi mai sus. Cînd se administrează substanţe tioureice sau tiouracili, fie *in vivo* fie *in vitro*, iodarea tirozinei de către ţesutul tiroidian este împiedicată ; la administrarea de I * nu se formează nici diodotirozină şi nici tiroxină, deşi se acumulează iodură anorganică (tabelul 53). Se crede că sulfamidele acţionează asemănător cu substanţele tioureice. Pe de altă parte, tiocianatul şi alţi anioni mari inhibă concentrarea iodurii anorganice de către tiroidă [36, 61] Această acţiune se observă deosebit de bine la animalele cărora li s-a administrat în prealabil tiouracil şi apoi iodură radioactivă [61]. În acest caz se găseşte mai întîi o concentraţie mai ridicată de I * sub formă de iodură anorganică din cauză că încorporarea ulterioară de I * este blocată de tiouracili, dar nu se găseşte de loc I * fixat în forme organice. Apoi, la administrarea de tiocianat, iodura anorganică este eliminată în cîteva minute. Acţiunea tiocianatului şi a anionilor similari este aceea de competiţie cu iodura pentru mecanismul de „captare" [66]. Pierderea de iodură urmează apoi prin difuziune în afara zonei cu concentraţie ridicată a iodurii dinăuntrul glandei. Efectul anionului este evident numai atît timp cît concentraţia sa în plasmă este ridicată, aşa încît el trebuie să fie administrat la intervale frecvente pentru a suprima efectiv funcţia tiroidiană.

Efectele guşogene ale majorităţii medicamentelor sînt considerabil influenţate de conţinutul în ioduri al alimentaţiei — fiind exagerate cînd iodura este prezentă în cantitate mică şi reduse cînd regimul alimentar cuprinde cantităţi medii de iodură. În cazul tiocianatului, inhibarea funcţiei tiroidiene şi formarea consecutivă a guşii pot fi înlăturate complet prin administrarea unui supliment moderat de iodură.

Ionul de iodură însuşi, cînd este administrat în cantităţi mari are, ceea ce a fost considerat o acţiune paradoxală, tendinţa de a inhiba funcţia tiroidiană. Acest efect a fost utilizat mulţi ani în tratamentul clinic al hipertiroidei. Dozajul iodurii necesare pentru inhibarea tiroidei este cu mult superior celui utilizat profilactic pentru guşa simplă — la om aproximativ 10—100 mg/zi, în comparaţie cu cantitatea zilnică normală obişnuită de 0,1 mg. S-a constatat la şobolani că atunci cînd nivelul iodurii plasmatice ajunge la aproximativ 30 μg/100 ml sau mai mult, absorbţia de I * în combinaţii organice este aproape complet suprimată [63, 64], iar la om, cantităţi de iodură plasmatică de 5—10 μg% pot avea un efect perceptibil asupra funcţiei tiroidiene [55]. Cercetările *in vitro* sugerează că excesul de iodură inhibă atît iodarea tirozinei, cît şi combinarea pentru a forma tiroxina. Din motive necunoscute, acţiunea inhibitoare a iodurii în exces este numai trecătoare, dispărînd după cîteva zile chiar dacă se menţin nivele ridicate de iodură [65]. Prin urmare, mărirea tiroidei este rareori observată după administrarea exclusivă de iodură.

Medicamentele tireoinhibitoare au fost utilizate în încercările de a măsura necesitatea relativă de hormon tiroidian în condiţii fiziologice diferite. Dacă se administrează tiroxină concomitent cu un factor guşogen, tiroida nu se va mări ; în consecinţă se deduce că nu există nici un stimul pentru hipofiză şi că hormonul tiroidian exogen satisface nevoile animalului. La şobolanii cărora li s-au administrat cantităţi mari constante de tiouracil, Dempsey şi Astwood [15] au constatat că doza de tiroxină necesară pentru a preveni hipertrofia tiroidei variază invers proporţional cu temperatura mediului la care au fost expuse animalele. La 25°C nevoia medie de tiroxină a

fost de 5,2 γ/zi; la 35°C, de 1,7 γ; iar la 1°C, de 9,5 γ. Din aceste date rezultă, nu numai că nevoia de tiroxină este mai mare la frig, dar că în mod normal frigul acționează ca un excitant față de hipofiză pentru a secreta tireotrofină și pentru a mări astfel furnizarea de hormon.

Controlul secreției de hormon tireotrofic. După cum se știa de mult, glanda tiroidă variază ca mărime și ca activitate manifestă în diferite împrejurări. Expunerea la frig pentru o perioadă de timp este un stimul obișnuit al activității tiroidiene. La pubertate, glanda se mărește și tocmai în această perioadă se dezvoltă cel mai frecvent gușa simplă. Alte dovezi de reglare a funcției tiroidiene în acord cu „nevoia" se observă în cazul măririi tiroidei în timpul sarcinii și în variațiile sezoniere ale activității tiroidiene la păsări și la alte viețuitoare inferioare. Un alt factor foarte important care influențează glanda tiroidă este hormonul tiroidian: după cum s-a indicat mai sus, glanda se mărește cînd formarea hormonului său este împiedicată, și revine la o mărime normală cînd hormonul tiroidian este din nou prezent. În toate aceste cazuri, modificările secreției de hormon tireotrofic trebuie să reprezinte factorul primar care controlează organul.

Mecanismul de reglare a secreției TSH a fost cercetat aproape în mod identic ca și mecanismul de control al debitului de ACTH. Cu cîțiva ani mai înainte, Uotila [60] a arătat că secționarea tijei hipofizare împiedică hipertrofierea tiroidei la animalele expuse la frig. Mai recent, s-a constatat de diferiți cercetători că leziunile din anumite zone ale hipotalamusului împiedică hipertrofierea tiroidei ca răspuns la administrarea de factori gușogeni [22, 25]. Sediul leziunilor eficiente în această privință este în porțiunea anterioară a eminenței mediane și este deosebit de cele care influențează funcția suprarenală și funcția gonadică. La un animal cu leziuni corespunzătoare de acest tip, glanda tiroidă poate să fie relativ normală ca mărime și ca aspect histologic, dar ea are o funcție subnormală. Absorbția de I*, dispariția I* din glandă, raportul T/S, toate sînt diminuate, și se pot observa unele semne de insuficiență de hormon tiroidian. În mod similar, cînd hipofiza este transplantată într-o altă regiune a corpului, funcția tiroidei este încă manifestă dar net limitată [21]. Evident, atunci secreția de TSH poate fi în oarecare măsură autonomă; dar, pentru o secreție complet normală în condiții „bazale", sau în special pentru o activitate crescută ca răspuns la cerințe, este necesară stimularea hipofizei prin centrii hipotalamici.

Întrucît leziunile hipotalamice previn mărirea glandei tiroide după substanțe gușogene, este clar că sediul de acțiune al insuficienței tiroidiene în ce privește mărirea producției de TSH trebuie să fie sau în hipotalamus, sau pe undeva „pe aproape" de această regiune. Interesant sub acest raport este faptul că o serie de alte substanțe, în afară de tiroxină, pot să inhibe secreția de TSH. Dinitrofenolul, un medicament care face să crească metabolismul dar care de altfel nu reproduce acțiunea tiroxinei, împiedică de asemenea mărirea tiroidei după substanțele gușogene și poate chiar să producă un grad de atrofie a tiroidei intacte [26]. De asemenea alte mijloace de ridicare a temperaturii corpului ca administrarea de substanțe piretogene sau aplicarea externă de căldură au efecte similare. Rezultă, deci, că nu hormonul tiroidian însuși este acela care reglează sistemul hipotalamohipofizar, ci mai degrabă vreo funcție metabolică. Este posibil ca alți factori care influențează producerea de TSH, ca expunerea la frig, să poată acționa în parte prin același mecanism.

BIBLIOGRAFIE

1. ASTWOOD E. B., BISSEL A. şi HUGHES A. M. — *Endocrinology*, 1945, *37* : 456.
2. ASTWOOD E. B., GREER M. A. şi ERTLINGER M. G. — *J. biol. Chem.*, 1949, *181* : 121.
3. ASTWOOD E. B., SULLIVAN J., BISSEL A. şi TYSLOWITZ R. — *Endocrinology*, 1943, *32* : 210.
4. BARKER S. B. — *Physiol. Rev.*, 1951, *31* : 205.
5. BARKER S. B. — *Endocrinology*, 1956, *59* : 548.
6. BARKER S. B. şi LIPNER H. J. — *Endocrinology*, 1949, *45* : 485.
7. BLACKBURN C. M., McCONAHEY W. M., KEATING F. R. Jr. şi ALBERT A. — *J. clin. Invest.*, 1954, *33* : 819.
8. BLACKBURN C. M. şi POWER H. M. — *J. clin. Endocr.*, 1955, *15* : 1 379.
9. BREWER D. B. — *J. Path. Bact.*, 1951, *63* : 503.
10. BRUSH B. E. şi ALTLAND J. K. — *J. clin. Endocr.*, 1952, *12* : 1 380.
11. BYROM F. B. — *Clin. Sci.*, 1934, *1* : 273.
12. CHAIKOFF I. L. şi TAUROG A. — *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1948, *50* : 377.
13. CHILDS D. S., KEATING F. R. Jr., RALL J. E., WILLIAMS M. M. D. şi POWER M. H. — *J. clin. Invest.*, 1950, *29* : 726.
14. CONTOPOULOS A. N., SIMPSON M. E. şi KONEFF A. A. — *Endocrinology*, 1958, *63* : 642.
15. DEMPSEY E. W. şi ASTWOOD E. B. — *Endocrinology*, 1943, *32* : 509.
16. DINGLEDINE W. S., PITT-RIVERS R. şi STANBURY J. B. — *J. clin. Endocr.*, 1955, *15* : 724.
17. DOBYNS B. M. — *J. clin. Endocr.*, 1950, *10* : 1 202.
18. DOBYNS B. M. şi STEELMAN S. L. — *Endocrinology*, 1953, *52* : 705.
19. DVOSKIB S. — *Endocrinology*, 1947, *40* : 334 ; *41* : 331.
20. EARTLY H. şi LEBLOND C. P. — *Endocrinology*, 1954, *54* : 249.
21. Von EULER C. şi HOLMGREN B. — *J. Physiol.*, 1956, *131* : 125 ; 137—146.
22. FLORSHEIM W. H. — *Endocrinology*, 1958, *62* : 783.
23. FREINKEL N., INGBAR S. H. şi DOWLING J. T. — *J. clin. Invest.*, 1957, *36* : 25.
24. GABRILOVE G. L. şi LUDWIG A. W. — *J. clin. Endocr.*, 1957, *17* : 925.
25. GANONG W. F., FREDERICKSON D. S. şi HUME D. M. — *Endocrinology*, 1955, *57* : 355.
26. GOLDBERG R. C., WOLFF J. şi GREEP R. O. — *Endocrinology*, 1955, *56* : 560 ; *ibid.*, *60* : 38.
27. GREER M. A. — *Physiol. Rev.*, 1950, *30* : 513.
28. GREER M. A. şi ASTWOOD E. B. — *Endocrinology*, 1948, *43* : 105.
29. GRIESBACH W. E. şi PURVES H. D. — *Brit. J. exp. Path.*, 1943, *24* : 174 ; *ibid.*, *26* : 13.
30. GROSS J. şi PITT-RIVERS R. — *Lancet*, 1951, *261* : 766 ; *ibid.*, *262* : 439.
31. GROSS J. şi PITT-RIVERS R. — *Biochem. J.*, 1953, *53* : 645 ; 652.
32. GROSS J. şi PITT-RIVERS R. — *Recent Progr. Horm. Res.*, 1954, *10* : 109.
33. HALMI N. S. — *Endocrinology*, 1950, *47* : 289 ; ibid., *50* : 140.
34. HALMI N. S. — *Endocrinology*, 1954, *54* : 97 ; 216.
35. HALMI N. S., SPIRTOS B. N., BOGDANOVE E. M. şi LIPNER H. J. — *Endocrinology*, 1953, *52* : 19.
36. HALMI N. S., STUELKE R. G. şi SCHNELL M. D. — *Endocrinology*, 1956, *58* : 634.
37. HURXTHAL L. M. şi MUSULIN N. — *Amer. J. Med.*, 1946, *1* : 56.
38. KELSEY M. P., HAINES S. F. şi KEATING F. R. — *J. clin. Endocr.*, 1949, *9* : 171.
39. KENDALL E. C. — *Trans. Ass. Amer. Phycns.*, 1915, *30* : 420 ; *ibid.*, *31* : 134.
40. KYDD D. M., MAN E. B. şi PETERS J. P. — *J. clin. Invest.*, 1950, *29* : 1 033.
41. LAMBERT E. H., UNDERDAHL L. O., BECKETT S. şi MEDEROS L. O. — *J. clin. Endocr.*, 1951, *11* : 1 186.
42. LARDY H. A. şi MALEY G. F. — *Recent Progr. Horm. Res.*, 1954, *10* : 129.
43. LEHNINGER A. L. — p. 217 din *Enzymes : Units of Biological Structure and Function*, Gaebler O. H., ed. Academic Press, New York, 1956.
44. MAN E. B. şi BONDY P. K. — *J. clin. Endocr.*, 1957, *17* : 1 373.

45. MARINE D. şi KIMBALL O. P. — *Arch. intern. Med.*, 1920, *25* : 661.
46. PITT-RIVERS R. — *Physiol. Rev.*, 1950, *30* : 194.
47. PURVES H. D. şi GRIESBACH W. E. — *Endocrinology*, 1951, *49* : 244 ; 427.
48. PURVES H. D. şi GRIESBACH W. E. — *J. Endocr.*, 1956, *13* : 365.
49. RIGGS D. S. — *Pharmacol. Rev.*, 1952, *4* : 284.
50. ROBBINS J. şi RALL J. E. — *Recent Progr. Horm. Res.*, 1957, *13* : 161.
51. ROCHE J. şi MICHEL R. — *Physiol. Rev.*, 1955, *35* : 583.
52. ROSENMAN R. H., BYERS S. O. şi FRIEDMANN M. — *J. clin. Endocr.*, 1952, *12* : 1 287.
53. SELENKOV H. A. şi ASPER J. P. Jr. — *J. clin. Endocr.*, 1955, *15* : 285.
54. SIMPSON M. E., ASLING C. W. şi EVANS H. M. — *Yale J. Biol. Med.*, 1950, *23* : 1.
55. STANLEY M. M. — *J. clin. Endocr.*, 1949, *9* : 941.
56. STEWART H. J., DEITRICK J. E. şi CRANE N. F. — *J. clin. Invest.*, 1938, *17* : 237.
57. TAUROG A. şi CHAIKOFF I. L. — *J. biol. Chem.*, 1948, *176* : 639—656.
58. TAUROG A., CHAIKOFF I. L., şi FELLER D. D. — *J. biol. Chem.*, 1947, *171* : 189—201.
59. TAUROG A., TONG W. şi CHAIKOFF I. L. — *Endocrinology*, 1958, *62* : 646—663 ; 664—676.
60. UOTILA U. U. — *Endocrinology*, 1939, *25* : 605—614 ; *ibid.*, *26* : 129—135.
61. VANDER LAAN J. E. şi VANDER LAAN W. P. — *Endocrinology*, 1947, *40* : 403—416.
62. VANDER LAAN W. P. şi GREER M. A. — *Endocrinology*, 1950, 47—36—47.
63. WOLFF J. şi CHAIKOFF I. L. — *Endocrinology*, 1948, *42* : 468—471 ; *ibid.*, *43* : 174—179.
64. WOLFF J. şi CHAIKOFF I. L. — *J. biol. Chem.*, 1948, *174* : 555—564.
65. WOLFF J., CHAIKOFF I. L., GOLDBERG R. C. şi MEIER J. R. — *Endocrinology*, 1949, *45* : 504—513.
66. WOLLMAN S. H. — *Amer. J. Physiol.*, 1956, *186* : 453—459.
67. WYNGAARDEN J. B., WRIGHT B. M. şi WAYS P. — *Endocrinology*, 1952, *50* : 537—549.

Capitolul al 56-lea

Glandele paratiroide

Jane A. Russell

Hipoparatiroidia

Tratamentul hipoparatiroidiei

Efectele hormonului paratiroidian

Reglarea activităţii paratiroidiene

Glandele paratiroide, care se dezvoltă din endodermul pungilor branhiale, sînt nişte corpusculi perechi situaţi în regiunea glandei tiroide. Numărul şi poziţia acestor glande variază mult chiar la indivizii aceleiaşi specii. Se observă una pînă la patru perechi (cel mai frecvent două perechi). O pereche de paratiroide, cea superioară sau „internă" poate fi inclavată în întregime în glanda tiroidă; celelalte glande, inferioare sau „externe" se găsesc de obicei aproape de suprafaţa dorso-laterală a tiroidei, însă ţesut paratiroidian accesoriu se poate dezvolta în puncte foarte diferite ale gîtului şi ale regiunii toracale superioare. Greutatea totală a ţesutului paratiroidian la om este de aproximativ 0,1 g, iar la şobolani aproximativ 0,0003 g. Ca aspect histologic, ţesutul paratiroidian se aseamănă întrucîtva cu ţesutul tiroidian hiperplazic, fără substanţă coloidă — asemănare care a determinat pe cercetătorii mai vechi să considere paratiroidele ca un ţesut accesoriu sau embrionar tiroidian.

Paratiroidele externe au fost descrise prima dată din punct de vedere anatomic de Sandström în 1880 şi apoi descoperite din nou de Gley în 1891. S-a observat mai înainte că ablaţia glandei tiroide la cîini sau pisici a dus în mod obişnuit la stări convulsive şi adesea la *exitus*. Gley a constatat că, deşi ablaţia exclusivă, fie a ţesutului tiroidian, fie a ţesutului paratiroidian extern are un efect redus, ablaţia ambelor (sau tiroidectomia completă, cum o numeşte el) produce tetania. Mai tîrziu, după descoperirea ţesutului paratiroidian intern, Vessale şi Generali în 1896 au demonstrat că manifestările nervoase nu erau de fapt rezultatul insuficienţei tiroidiene, ci puteau fi

produse exclusiv prin ablaţia totală a glandelor paratiroide. Prima lămurire asupra naturii modificărilor funcţionale produse prin paratiroidectomie a fost adusă de McCallum şi Voegtlin în 1909 [18], care au arătat că tetania observată în această situaţie se asocia cu nivele scăzute ale calciului din sînge, şi că ea putea fi ameliorată prin administrare de săruri de calciu. O altă corelaţie a paratiroidelor cu metabolismul calciului a fost pusă în evidenţă cînd s-a constatat că unele osteopatii erau asociate cu tumori ale acestor organe. Natura endocrină a funcţiei paratiroidiene a fost definitiv stabilită în 1925, cînd Collip a preparat din ţesut paratiroidian extracte puternice, care nu numai că ameliorau tetania prin insuficienţă paratiroidiană, dar măreau calcemia la animalele normale [7, 8]. De atunci, hormonul (numit în mod obişnuit *parathormon*) a fost purificat mai departe şi concentrat, dar nu s-a obţinut încă în formă omogenă. Mai înainte se credea că este o proteină, astăzi apare ca un polipeptid mare cu greutatea moleculară de 5 000—10 000 [22]. Întrucît este distrus de enzimele proteolitice în tractul digestiv, hormonul trebuie să fie administrat parenteral. Preparatele comerciale de parathormon existente în prezent sînt foarte imperfecte şi nu sînt adecvate pentru un tratament de întreţinere, datorită dezvoltării precoce a rezistenţei faţă de efectul lor.

Hormonul se verifică de obicei prin efectele lui asupra concentraţiei calciului seric. Metoda standard este bazată pe creşterea calciului seric provocată la cîinii intacţi pe timp de o zi sau mai mult, dar un procedeu mult mai sensibil şi mai precis utilizează împiedicarea scăderii calciului seric ce urmează în timp de cîteva ore după paratiroidectomie la şobolani [21]. Scăderea fosfaţilor serici sau creşterea excreţiei de fosfaţi poate fi de asemenea utilizată în anumite împrejurări [12, 15]. Deşi s-a presupus că principiul hipercalcemiant şi principiul fosfaturic pot fi separate [21, 25], s-a arătat că cele mai bune preparate de parathormon obţinute pînă acum sînt la fel de eficiente în testele bazate pe calciul seric sau pe fosfaţii serici [22].

Acţiunile principale ale hormonului paratiroidian se referă la metabolizarea calciului şi fosforului de către organism. Fenomenele care însoţesc insuficienţa sau excesul de hormoni pot fi mai bine înţelese dacă ne amintim că fosforul şi calciul există în corp mai ales ca fosfat de calciu puţin solubil, şi că prin urmare numai cantităţi foarte mici de ioni de calciu sau fosfat se pot găsi în soluţie în sînge sau în lichidele tisulare. Deoarece produsul concentraţiilor de ioni este constant, în soluţie pură există o relaţie strict reciprocă între ele. Deoarece în lichidele corpului sînt prezente proteine şi alte săruri, produsul solubilităţii este ceva mai mare decît în soluţie pură, iar relaţia dintre concentraţiile ionilor de calciu şi de fosfat nu este atît de clar conturată. Totuşi modificările de concentraţie a unuia din aceşti ioni sînt de obicei urmate de modificări inverse la celălalt, iar depunerea sării în oase sau alte ţesuturi, sau dizolvarea ei, trebuie să aibă loc ca răspuns la aceste modificări.

Cantităţile totale de calciu şi fosfat în corp sînt mari, calciul constituind aproximativ 2% din greutatea unui animal, iar fosfaţii aproape 3%. Aproape întreaga cantitate de calciu se găseşte în oase, mai ales ca fosfat şi carbonaţi, iar fosforul se găseşte de asemenea mai ales în schelet; concentraţia calciului şi fosforului din oase este de aproximativ 10% şi respectiv 5%. Ţesuturile moi, deşi conţin puţin calciu, conţin cantităţi foarte mari de fosfat (pînă la 0,3% în muşchi şi nervi). Majoritatea acestuia se găseşte sub formă de combinaţii organice labile, ca nucleotide, fosfolipide, fosfocreatină şi intermediari fosforilaţi ai metabolismului hidraţilor de carbon. În *plasmă*, pe de altă parte, concentraţiile

calciului şi fosfatului sînt foarte reduse. Nivelul calciului este în mod normal de aproximativ 10 mg%, din care aproape jumătate se găseşte în stare liber difuzibilă, restul fiind fixat de proteine, iar nivelul fosfatului anorganic este de 4—6 mg%.

În comparaţie cu concentraţia ionilor de calciu şi fosfat din plasmă există deci în corp o enormă rezervă a ambelor substanţe din care ionii pot fi extraşi (sau la care ei pot reveni) cînd concentraţia plasmatică variază.

Cantităţile de calciu şi fosfaţi ce pot fi absorbite din tractul gastrointestinal mai sînt limitate şi de solubilitatea sărurilor; absorbţia acestor substanţe este atunci influenţată prompt de raportul calciului şi fosfatului în alimentaţie, precum şi de prezenţa altor factori ca, de exemplu, cantitatea de hidraţi de carbon, vitamine etc. Calciul se excretă în cea mai mare parte prin intestin, numai o fracţiune din cantitatea ingerată apărînd în urină. Fosfaţii se excretă într-o proporţie mai mare prin rinichi, unde ei joacă un rol principal în menţinerea echilibrului acidobazic al corpului.

Hipoparatiroidia. Cînd se extirpă glandele paratiroide, gravitatea simptomelor ce se pot dezvolta variază mult cu specia, cu vîrsta animalului şi cu conţinutul de calciu şi fosfaţi din alimentaţie [11, 12]. Efectele sînt mai pronunţate la carnivore, cum sînt cîinele şi pisica; aceasta poate să rezulte în parte din deprinderile alimentare, mai degrabă decît dintr-o diferenţă de metabolism. Animalele mai tinere sînt mult mai susceptibile la insuficienţa paratiroidiană decît acelea mai vîrstnice, poate din cauză că metabolismul calciului şi fosforului este cu mult mai intens la animalele tinere decît la cele mature. La om, hipoparatiroidia apare foarte rar ca un rezultat al defecţiunilor spontane, dar se observă destul de frecvent după ablaţia chirurgicală a glandei tiroide, cînd trebuie să se elimine şi ţesutul paratiroidian extern.

În hipoparatiroidie, simptomul cel mai evident este hiperexcitabilitatea sistemului nervos, cu tetanie latentă sau manifestă. Spasmul carpopedal, este un indice precoce al acestei stări, ca şi tresărirea feţei ca răspuns la percuţia nervului facial (semnul Chvostek). Simptomele nervoase tind să crească treptat ca gravitate pe perioade de zile sau săptămîni pînă ce, în sfîrşit, se dezvoltă convulsii generalizate, cu spasme tonice intermitente ale tuturor muşchilor. Paralizia respiratorie poate fi atunci fatală. La anumite specii pot apărea accese convulsive acute numai cînd sînt provocate de vreun stimul brusc, sau cînd modificările biochimice sînt agravate de alţi factori, regimuri sărace în calciu, sarcina, postul sau alcaloza.

Manifestările nervoase sînt consecinţa unor nivele scăzute ale ionului de calciu din plasmă şi lichidele tisulare. În tetania acută, concentraţia calciului din ser reprezintă 5—7 mg% din calciul total (0—2 mg de calciu difuzibil %); toate simptomele pot fi ameliorate prin administrarea de ioni de calciu. Cînd nivelul sanguin al calciului este scăzut, practic nu se mai excretă calciu prin urină (fig. 598), fiind astfel evident că hipocalcemia nu este determinată de pierderea calciului pe această cale. Cînd calciul seric este scăzut, concentraţia fosfatului anorganic tinde să fie mare. Totuşi, excreţia urinară de fosfat nu este crescută, cum ne-am fi putut aştepta, ci din contra ea este de obicei mult micşorată. În acest caz există tendinţa de retenţie netă atît a calciului, cît şi a fosfatului din corp. Unele din aceste săruri pot fi excretate prin intestin, dar o mare parte pot fi depozitate în oase, dacă conţinutul de calciu din alimente este suficient de mare.

Deci, modificările biochimice principale observate în hipoparatiroidie sînt nivelele scăzute ale calciului seric, concentraţiile mari ale fosfatului seric şi excreţia urinară scăzută atît pentru calciu cît şi pentru fosfat [3]. După

cum vom indica mai jos, s-a pus întrebarea dacă aceste modificări se datoresc în mod principal depunerii crescute a sărurilor în oase, sau diminuării excretării fosfatului de către rinichi. Dacă această din urmă ipoteză este justă, insuficiența excretării fosfatului va duce la concentrații crescînde ale fosfatului în ser, la o scădere consecutivă a calciului seric, și la depunerea de fosfat de calciu. Principalele argumente pentru acest punct de vedere

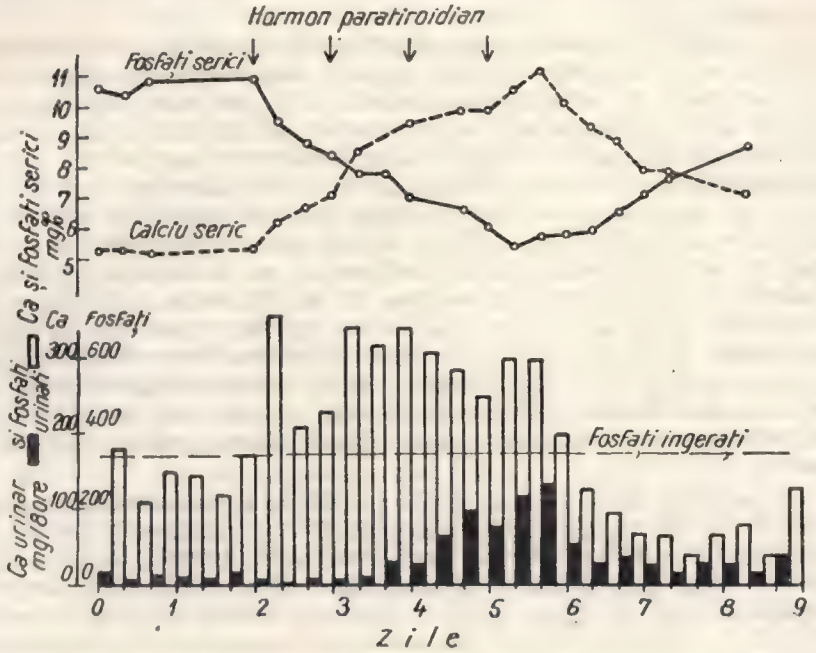


Fig. 598. — Efectele hormonului paratiroidian (50 unități/zi) la un bolnav cu hipoparatiroidie primitivă. S-a administrat hrană constantă în ce privește cantitatea și compoziția în timpul fiecărei perioade de 8 ore. A se observa creșterea imediată a excreției fosfatului (balanță negativă) însoțită de inversări ale nivelului înalt al fosfatului seric și ale nivelului scăzut al calciului seric, iar mult mai tîrziu creșterea calciului urinar (cînd calciul seric s-a ridicat peste 8 mg %). (După Albright și Ellsworth, *J. clin. Invest.*, 1929, 7 : 183).

se bazează pe secvența inversă a efectelor hormonului paratiroidian administrat. În dezacord cu această concepție, Munson [21] și alții au constatat, după paratiroidectomie la șobolani, scăderea calciului seric la nivele de tetanie *înainte* ca în fosfatul seric să se producă vreo creștere însemnată. S-au făcut unele observații recente asupra efectelor paratiroidectomiei la șobolanii nefrectomizați, la care „excreția" ionilor de calciu și a altor ioni a fost menținută prin spălătură peritoneală. Cînd la astfel de animale s-au administrat cantități trasoare de ioni de calciu marcat (Ca^{45}), ablația glandelor paratiroide a fost rapid urmată de reducerea conținutului de calciu al lichidului peritoneal, însă de o creștere a activității specifice a calciului. Aceasta înseamnă că după paratiroidectomie s-a eliminat mai puțin calciu din sursele nemarcate, probabil din oase, decît era cazul la animalele nefrectomi-

zate de control [10]. Aceste serii de dovezi arată că modificările excreţiei fosfatului nu pot constitui fenomenul principal după ablaţia glandelor paratiroide.

Pe de altă parte, în insuficienţa paratiroidiană cronică excreţia renală de fosfat este scăzută chiar cînd fosfatul seric este ridicat. Prin urmare, deşi alterarea funcţiei renale nu este defectul declanşator, ea trebuie să contribuie în mare măsură la modificările biochimice care au loc în lipsa hormonului paratiroidian.

Tratamentul hipoparatiroidiei. Simptomele hipoparatiroidiei cronice pot fi împiedicate în mare măsură prin reglarea conţinutului de calciu şi fosfaţi din alimentaţie [23]. La unele specii, ca şobolanul, procedeul simplu de a da animalului să bea gluconat sau lactat de calciu 1% în loc de apă, va menţine calciul sanguin la nivele asimptomatice. Reducerea conţinutului de fosfat din alimentaţie, ca şi creşterea cantităţii de calciu ingerate, pot fi de asemenea utile, iar în grade uşoare de insuficienţă paratiroidiană la om, un regim alimentar bogat în calciu şi sărac în fosfaţi poate reprezenta un tratament adecvat. În aceste cazuri, calciul suplimentar va fi în parte excretat prin intestine iar în parte depozitat în oase. Pe de altă parte, regimurile alimentare sărace în calciu şi bogate în fosfat vor agrava intens simptomele de hipoparatiroidie la toate speciile, iar administrarea intravenoasă de fosfaţi neutri sau alcalini va produce tetanie la animalele asimptomatice [11]. Este evident că, deşi funcţia paratiroidiană este cea mai importantă în menţinerea metabolismului mineral normal, ea este numai relativ necesară vieţii şi sănătăţii.

S-a constatat de asemenea că este posibil de a trata cu succes hipoparatiroidia cu un alt tip de factor, vitamina D (D_2, calciferol) sau cu o substanţă înrudită, dihidrotahisterol (cunoscut şi ca A.T.10), care, ca şi calciferolul, se obţine prin iradierea ergosterolului. Deşi proprietatea antitetanică (hipercalcemiantă) a tahisterolului a fost socotită cîtva timp ca unică, s-a demonstrat în repetate rînduri că atunci cînd calciferolul este administrat în cantităţi suficiente el face de asemenea să crească nivelul calciului din sînge. Cantităţile de vitamină D necesare pentru tratamentul hipoparatiroidiei clinice sînt cu foarte mult mai mari decît cele necesare pentru a preveni sau a trata rahitismul — 5—10 mg sau 200 000—400 000 unităţi/zi, în comparaţie cu cele 1 000—2 000 unităţi recomandate în rahitism sau osteomalacie. Pe baza dozajului necesar, şi din faptul că dihidrotahisterolul nu este antirahitic, ci este cel puţin tot atît de eficient ca şi calciferolul în hipoparatiroidie, putem conchide că activitatea vitaminei D nu este importantă în sensul obişnuit pentru eficienţa terapeutică în hipoparatiroidie. Albricht şi colab. [2] au comunicat că cantităţile mari de vitamină D sau de A.T.10 vor mări absorbţia calciului din tractul gastrointestinal, dar că, în plus, fiecare dintre acestea este capabilă să mărească excreţia de fosfat prin urină. Se spune că efectul A.T.10 asupra excreţiei de fosfat este mai accentuat decît este cel al vitaminei D. Aceste acţiuni seamănă cu manifestările toxice ale supradozajului de vitamină D, cînd se observă rarefierea oaselor diafizare, însoţită de balanţe negative ale calciului şi fosforului [23]. Atît calciferolul, cît şi dihidrotahisterolul au o acţiune mult mai lentă de influenţare a fosfatului seric şi urinar decît hormonul paratiroidian. Efectul maxim prin dozaj continuu se observă în aproximativ 10 zile de tratament cu calciferol şi în 3—5 zile cu A.T.10, iar după încetarea tratamentului acţiunea lor se continuă pe intervale similare de timp. În ciuda faptului că acţiunile farmacologice ale vi-

taminei D şi ale substanţelor înrudite pot fi utilizate cu succes în tratamentul hipoparatiroidiei, nu se cunoaşte o legătură fiziologică directă între aceste substanţe şi glanda paratiroidă. Hormonul paratiroidian este fără efect în carenţa de vitamină D.

Efectele hormonului paratiroidian. După cum se vede în fig. 598, administrarea acută de extract paratiroidian provoacă modificări biochimice inverse în raport cu cele observate în insuficienţa paratiroidiană. Primul efect este creşterea bruscă şi intensă a valorii excreţiei de fosfat; aceasta poate fi observată într-o oră de la administrarea hormonului [1]. Urmînd de aproape acestui fenomen, fosfatul seric începe să scadă. Calciul sanguin începe să crească ceva mai lent, atingînd maximum în 12—18 ore, dacă se administrează o doză unică. Calciul urinar este de asemenea crescut, însă mult mai tîrziu; la bolnavul hipoparatiroidian descris în fig. 598, al cărui calciu seric a început să crească foarte lent, excreţia de calciu nu a început pînă ce calciul seric nu a atins un nivel de aproximativ 8 mg%.

Pe baza relaţiilor de timp a acestor fenomene, Albright şi colab. [1, 4] au sugerat că efectul primar al hormonului paratiroidian este de a mări excreţia fosfatului şi că scăderea fosfatului seric anorganic şi creşterea calciului seric şi a excreţiei sale, sînt consecinţe secundare ale acestui efect. Cercetări mai recente nu mai permit îndoiala că extractul paratiroidian are un efect specific asupra excreţiei fosfatului. Reabsorbirea maximă a fosfatului de către tubii renali este diminuată de hormon [5, 9, 14, 16, 17] iar la administrarea de fosfat radioactiv, proporţia grupului marcat excretat prin urină este foarte mult mărită [29, 30]. La om, prezenţa adenoamelor paratiroidiene a fost însoţită de o resorbţie defectuoasă a fosfatului (*clearance* mărit), iar extirparea tumorilor a fost însoţită de reducerea *clearance*-ului fosfatic spre normal şi de o ridicare considerabilă a valorii maxime a reabsorbţiei [24].

Supradozajul acut de hormoni prin administrare repetată în decursul unei zile nu numai că face să crească calciul seric la nivele ridicate, dar poate să producă o stare asemănătoare şocului [7, 8]. Se crede că acest efect îşi are originea parţial în fosfaturia menţionată mai sus, deoarece o dată cu fosfatul sînt transportate mari cantităţi de apă şi săruri. Volumul sanguin scade, presiunea sanguină se reduce, urmează insuficienţa renală, iar moartea poate să se producă prin colaps circulator. Aceste fenomene se pot reproduce exact prin administrarea unor cantităţi excesive de săruri de calciu.

Prin administrarea continuă a hormonului (în doze mai puţin masive — dar pe perioade mai îndelungate), se produce o balanţă net negativă a calciului şi a fosfatului; în mod evident calciul şi fosfatul pierdute trebuie să provină din oase. Efectele cronice ale hiperparatiroidiei sînt puse în evidenţă sub forma pierderii mineralelor din oase, a creşterii activităţii osteoclastelor, a formării chistelor fibroase în ţesuturile scheletului şi a fracturilor spontane şi îndoirii oaselor lungi *. Fosfataza serică este crescută în această stare. Nivelul ridicat al calciului din lichidele corpului poate să ducă la formarea de calculi renali şi la calcificarea metastatică a altor ţesuturi moi; acesta este un semn precoce obişnuit de hiperparatiroidie la om [4, 19].

Activitatea osteoclastică mărită şi demineralizarea crescută de la nivelul scheletului, care însoţesc hiperparatiroidia, au dus la început, la con-

* Hiperparatiroidia ce determină la om o stare asemănătoare (deobicei rezultatul unui adenom secretor paratiroidian) este cunoscută ca osteita fibrochistică sau boala Recklinghausen.

cluzia că hormonul paratiroidian este interesat în primul rînd în metabolismul osos. Mai recent, s-a discutat dacă acesta este cazul, sau dacă, aşa cum s-a arătat mai sus, modificările observate în oase pot fi secundare pierderii de minerale ce rezultă din fosfaturia continuă [12]. Pentru a hotărî asupra acestui punct, s-au efectuat multe încercări pentru a lămuri dacă hormonul paratiroidian administrat poate acţiona în lipsa rinichilor. Aceste experienţe sînt complicate deoarece după ablaţia rinichilor fosfatul sanguin creşte continuu, se poate produce o hiperplaziere a paratiroidelor, iar uneori se pot observa în oase leziuni histologice asemănătoare celor din hiperparatiroidie. Majoritatea cercetătorilor sînt de acord că extractele paratiroidiene nu fac să crească calciul seric în lipsa rinichilor; dar acest lucru nu poate fi aşteptat în cazul creşterii concentraţiei serice a fosfatului. Pe de altă parte, calciul seric scade la animalele nefrectomizate şi paratiroidectomizate, ca şi la cele de la care s-au extirpat numai glandele paratiroide. Mai mult încă, dezvoltarea hipocalcemiei în aceste condiţii poate fi prevenită sau diminuată prin administrarea de extract paratiroidian [13, 20, 26, 28]. În mod similar, cînd calciul seric este redus prin injecţii de oxalat, recuperarea este foarte lentă în lipsa paratiroidelor, dar poate fi accelerată prin tratament cu extract; aceste fenomene pot fi observate şi la animalele nefrectomizate [25].

În sfîrşit, Grollman [13] a arătat că dacă fosfatul seric al cîinilor nefrectomizaţi se menţine la nivele aproape normale prin lavaj peritoneal, parathormonul determină hipercalcemia obişnuită. Aceste observaţii nu lasă nici o îndoială că atît parathormonul endogen, cît şi cel exogen pot regla nivelul calciului seric în lipsa rinichilor. Astfel este evident că hormonul prezintă mai mult decît un singur sediu de acţiune în ce priveşte metabolismul calciului: un sediu de resorbţie a fosfatului de către rinichi, care influenţează indirect calciul seric, şi alt sediu care permite mobilizarea calciului prin mecanisme extrarenale, probabil prin dizolvarea lui din oase. Importanţa respectivă a acestor două procese, ca şi mecanismele lor intime, urmează să fie determinate.

Reglarea activităţii paratiroidiene. Deoarece glandele paratiroide manifestă un grad relativ de hiperplazie în diferite stări fiziologice şi patologice, s-au făcut încercări de a demonstra natura sistemelor ce pot regla activitatea acestor organe.

În prezent, controlul nervos de orice fel pare minim, şi nu există dovezi convingătoare pentru a presupune existenţa unui hormon paratireotrofic din glanda hipofiză. Principalul factor de reglare ce dirijează secreţia glandelor paratiroide s-a dovedit a fi nivelul calciului sanguin. S-a arătat de asemenea că o mulţime de stări, care au ca element comun tendinţa de a scădea nivelul calciului seric, produc un oarecare grad de hiperplazie a glandelor paratiroide. În aceste stări se cuprind regimurile alimentare sărace în calciu, lipsa vitaminei D (rahitismul), graviditatea, administrarea parenterală de fosfaţi sau de oxalaţi sau alte substanţe care formează cu calciul săruri insolubile, sau bolile renale în care se reţin fosfaţii. Aşa-numitul rahitism renal (modificările osoase observate în nefropatiile cronice) se deosebeşte greu de hiperparatiroidismul primar, din acest punct de vedere.

Un studiu mai amănunţit al relaţiilor dintre calciul şi fosfatul alimentar faţă de nivelul calciului seric şi faţă de volumul glandelor paratiroide la

şobolani este prezentat în fig. 599. După cum s-a arătat prima oară de către Stoerk şi Carnes [27], raportul dintre calciul şi fosforul din alimentaţie este acela care prezintă importanţă din acest punct de vedere, mai degrabă decît nivelul absolut al fiecăruia; s-au utilizat o mulţime de concentraţii în alimentaţie, dar cît timp raportul s-a menţinut în limitele (0,8—2) calciul seric şi volumul ţesutului paratiroidian au rămas nemodificate. O proporţie scăzută de calciu cu fosfor normal în alimentaţie a dus la concentraţii scăzute

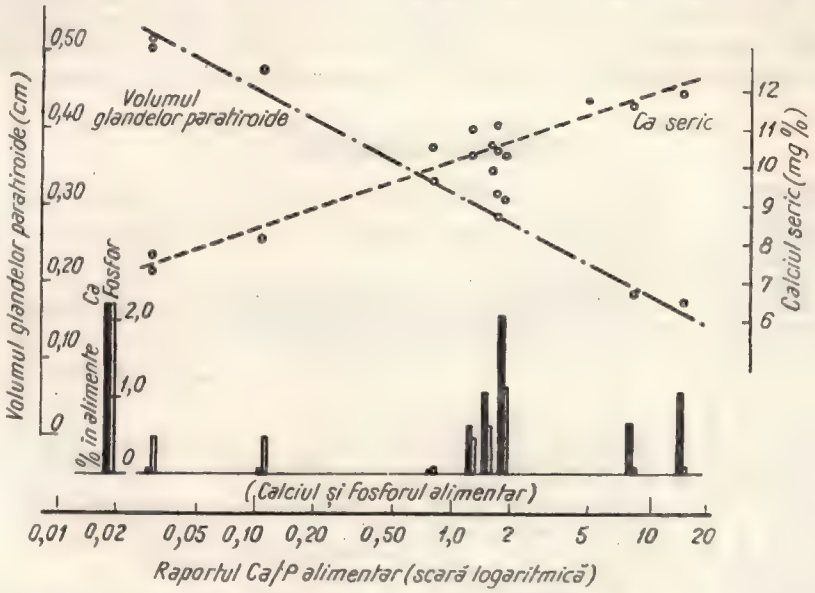


Fig. 599. — Relaţia între calciul şi fosfaţii din alimentaţie (pe de o parte) şi volumul glandelor paratiroide şi calciul seric la şobolani. (Date obţinute de la grupe de 5—10 animale ţinute la regimuri experimentale timp de 4 săptămîni). Relaţia inversă dintre calciul seric şi volumul paratiroidelor indică probabil o activitate mărită a glandei ca răspuns la nevoia de menţinere a nivelului calciului seric. Această nevoie este condiţionată în primul rînd de raportul dintre calciul şi fosforul din alimentaţie, mai degrabă decît de cantităţile absolute ale fiecărei substanţe. (După Stoerck şi Carnesc, *J. Nutr.*, 1945, *29*: 43).

ale calciului seric şi la hiperplazierea glandei, în timp ce alimentarea cu puţin fosfor şi cu cantităţi normale de calciu a permis concentraţii ridicate ale calciului şi involuţia corespunzătoare a ţesutului paratiroidian. Nivelul fosfatului anorganic din sînge în aceste experienţe a fost destul de variabil şi nu atît de strîns corelat cu alimentaţia sau cu dimensiunile paratiroidelor, aşa cum a fost calciul seric, încît s-a considerat că fosfatul seric nu este factorul determinant. În alte observaţii asemănătoare, Crawford şi colab. au constatat că, deşi şobolanii normali au prezentat puţine modificări ale fosfatului seric cînd ingestia de fosfat era mult crescută (raportul Ca/P micşorat), şobolanii paratiroidectomizaţi nu erau în stare să împiedice creşterea fosfatului seric în aceste condiţii şi au murit prin hipocalcemie. Din aceste modificări şi din modificările corelative ale reabsorbţiei tubulare a

fosfatului, s-a conchis că secreţia paratiroidiană se măreşte ca răspuns la creşterea aportului de fosfaţi sau de fosfat seric [9]. Totuşi, deoarece ne-am fi aşteptat ca nivelul calciului seric să varieze invers cu acela al fosfatului, nu este încă posibil să spunem dacă concentraţia ionului de calciu sau a celui de fosfor poate fi factorul cel mai important ce influenţează activitatea secretorie a paratiroidelor.

Hipertrofia ţesutului paratiroidian ca răspuns la regimuri alimentare sărace în calciu şi menţinerea nivelelor normale de calciu şi de fosfat în ser în cazul acestei restricţii nu depind de prezenţa hipofizei anterioare [6]. O relaţie homeostatică independentă între nivelele de calciu sanguin şi fosfat sanguin şi activitatea glandelor paratiroide este clar arătată.

BIBLIOGRAFIE

1. ALBRIGHT F., BAUER W., ROPES M. şi AUB J. C. — *J. clin. Invest.*, 1929, *7* : 139.
2. ALBRIGHT F., BLOOMBERG E., DRAKE T. şi SULKOWITCH H. W. — *J. clin. Invest.*, 1938, *17* : 317.
3. ALBRIGHT F. şi ELLSWORTH R. — *J. clin. Invest.*, 1929, *7* : 183.
4. ALBRIGHT F. şi REIFENSTEIN E. C. Jr. — *The paratyroid glands and metabolic bone disease*, Baltimore, Williams & Wilkins, 1948.
5. BARTTER F. C. — *J. clin. Endocr.*, 1954, *14* : 826.
6. CARNES W. H., OSEBOLD J. şi STOERK J. C. — *Amer. J. Physiol.*, 1943, *139*—188.
7. COLLIP J. B. — *J. biol. Chem.*, 1925, *63* : 395.
8. COLLIP J. B., CLARKE E. P. şi SCOTT J. W. — *J. biol. Chem.*, 1925, *63* : 439.
9. CRAWFORD J. D., OSBORNE M. M. Jr., TALBOT N. B., TERRY M. L. şi MORRILL M. F. — *J. clin. Invest.*, 1950, *29* : 1 448.
10. ELLIOT J. R. şi TALMADGE R. V. — *Endocrinology*, 1958, *62* : 709.
11. GREEP R. O. — *The hormones*, 1948, *1* : 255.
12. GREEP R. O. şi KENNY A. D. — *The hormones*, 1955, *3* : 153.
13. GROLLMAN A. — *Endocrinology*, 1954, *55* : 166.
14. HARRISON H. E. şi HARRISON H. C. — *J. clin. Invest.*, 1941, *20* : 47.
15. KENNY A. D. şi MUNSON P. L. — *Endocrinology*, 1959, *64* : 513.
16. KLEEMAN C. R. şi COOKE R. E. — *J. Lab. clin. Med.*, 1951, *38* : 112.
17. LEVINSKI N. G. şi DAVIDSON D. G. — *Amer. J. Physiol.*, 1957, *191* : 530.
18. MACCALLUM W. G. şi VOEGTLIN C. — *J. exp. Med.*, 1909, *11* : 118.
19. MANDL F. — *Surgery*, 1947, *21* : 394.
20. MONAHAN E. P. şi FREEMAN S. — *Amer. J. Physiol.*, 1944, *142* : 104.
21. MUNSON P. L. — *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1955, *60* : 776.
22. RASMUSSEN H. — *J. biol. Chem.*, 1957, *229* : 781.
23. SHELLING D. H. — *J. biol. Chem.*, 1932, *96* : 195 ; 215 ; 229.
24. SIROTA J. H. — *Fed. Proc.*, 1953, *12* : 133.
25. STEWART G. S. şi BOWEN H. F. — *Endocrinology*, 1951, *48* : 568.
26. STOERK H. C. — *Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.)*, 1943, *54* : 50.
27. STOERK H. C. şi CARNES W. C. — *J. Nutr.*, 1945, *29* : 43.
28. TALMADGE R. V., KRAINTZ F. W., FROST R. C. şi KRAINTZ L. — *Endocrinology*, 1953, *52* : 318.
29. TWEEDY W. R. şi CAMPBELL W. W. — *J. biol. Chem.*, 1944, *154* : 339.
30. TWEEDY W. R., CHILCOTE M. E. şi PATRAS M. C. — *J. biol. Chem.*, 1947, *168* : 597.
31. TWEEDY W. R., L'HEUREUX M. W. şi ZORN E. M. — *Endocrinology*, 1950, *47* : 219.

Partea a XIII-a

Reproducerea

Capitolul al 57-lea

Fiziologia reproducerii la sexul feminin

Thomas R. Forbes

Ovarul şi hormonii săi

Ciclul menstrual

Relaţia dintre ovare şi ciclul menstrual
Factorii endocrini din ciclul menstrual
Comparaţie între ciclul menstrual şi ciclul estral

Ovulaţia

Momentul ovulaţiei
Reglarea funcţiei ovariene în timpul ciclului menstrual

Ciclul vital al ovarelor

Pubertatea
Menopauza

Graviditatea

Fiziologia placentei
Influenţa hormonilor materni asupra embrionului şi fătului
Mecanismul naşterii

Mecanismul transportului de spermatozoizi

Cîteva acţiuni suplimentare ale hormonilor sexuali feminini

Inactivarea hormonilor sexuali

Fiziologia musculaturii uterine

Fiziologia vaginului

Dezvoltarea şi funcţia glandelor mamare
Dezvoltarea normală
Studii experimentale
Lactaţia

Cea mai caracteristică trăsătură care diferenţiază materia vie de materia neînsufleţită este proprietatea celei dintîi de a se reproduce. Putem considera că întreaga viaţă este dirijată în sensul menţinerii speciilor şi, în consecinţă, că toate procesele vitale constituie faze esenţiale în fiziologia reproducerii. Aici nu vom considera un aspect atît de larg al problemei reproducerii. Totuşi, deoarece reproducerea este un fenomen fundamental, este uneori greu de făcut o deosebire strictă între procesele fiziologice direct interesate în reproducere şi cele indirect interesate.

Majoritatea proceselor fiziologice formează unităţi complete în interiorul unui singur corp viu ; mecanismele de integrare sau de coordonare nu trebuie să umple spaţiul dintre două organisme. Totuşi reproducerea la animalele superioare necesită o acomodare fiziologică între două unităţi separate. Menţinerea speciei nu este încredinţată unui singur individ ; contribuţia a doi indivizi este esenţială. De asemenea un organism imatur de complexitatea mamiferelor nu se poate adapta dintr-o dată la o existenţă independentă. După perioada intrauterină a dezvoltării embrionului şi fătului, trebuie să se asigure viaţa lui extrauterină, încă un proces care cere o coordonare fiziologică între două organisme.

În cadrul reproducerii, trebuie să considerăm şi problema sexului, deşi nu există o entitate biologică din punct de vedere al sexului. Prin „sex" ne referim la diferenţa morfologică şi funcţională totală dinăuntrul unei specii, diferenţă care poate fi asociată cu producerea, fie de spermatozoizi, fie de ovule. Este imposibil să definim sexul fără a ne referi la sexe, fără a compara sau a pune în contrast deosebirile morfologice ale gameţilor, proporţiile somatice sau modificările somatice ale corpului, sau chiar însuşirile temperamentale sau psihologice.

Studiile anterioare asupra reproducerii se ocupau mai ales cu elucidarea deosebirilor sau asemănărilor morfologice dintre elementul masculin şi cel feminin. După descoperirea microscopului şi întrebuinţarea lui la materialul biologic, atenţia a fost îndreptată spre cercetarea spermatozoidului şi, în sfîrşit, în 1827, au fost descrise primele ovule de mamifere. Studiile ulterioare s-au ocupat de aspectul citologic al unirii spermatozoidului cu ovulul pentru a produce o celulă unică în stare să se multiplice şi să se diferenţieze şi să devină în cele din urmă un alt individ al speciei. În acelaşi timp s-a studiat diferenţierea somatică a organismului în dezvoltare, iar, la corpul pe cale de maturaţie, s-a făcut asocierea între secvenţa modificărilor morfologice şi producerea de noi generaţii de gameţi, precum şi cu protecţia şi hrănirea ovulului fecundat, embrionului, fătului şi animalului sau copilului nou-născut.

În 1672, un tînăr medic olandez, Regnier de Graaf, a descris pentru prima oară foliculul ovarian (foliculul de Graaf). Totuşi el a confundat foliculii cu ouăle, influenţat fără îndoială de observaţiile pe ovarele păsărilor. El a considerat că „toţi oamenii şi toate animalele îşi au originea în ou — existent în testiculele femeii înainte de contactul sexual" *. Ovulele nu au fost descoperite pînă în 1827, cînd Karl Ernst von Baer a observat pentru prima oară prezenţa unor globule macroscopice în foliculii ovarieni ai unui cîine. Deşi spermatozoizii sînt mult mai mici decît ovulele, descoperirea lor a urmat pe aceea a foliculilor mari ai lui de Graaf numai la cîţiva ani, probabil din cauză că existenţa independentă a spermatozoizilor într-un mediu fluid a înlesnit observarea lor microscopică. Antony van Leeuwenhoek a fost cel dintîi care a descoperit spermatozoizii de mamifere în 1678.

Sistemul nervos a fost primul studiat foarte amănunţit, ca un sistem ce înlesneşte coordonarea internă a funcţionării corpului. Observaţii timpurii au arătat, totuşi, că alte mecanisme reglează cel puţin anumite aspecte ale fenomenelor de reproducere. Corelaţia dintre gonade şi anumite manifestări sexuale era cunoscută din timpurile vechi. După postularea se-

* O excelentă expunere a cercetărilor lui de Graaf, cu descrierea bibliografică completă a lucrărilor lui şi traducerea pasagiilor mai importante se poate găsi în Catchpole, H. R. *Bull. Hist. Med.*, 1940, 8 : 1261—1300.

creţiilor interne sau hormonilor ca factori reglatori ai funcţiunilor corpului, s-a presupus că gonadele ar putea să funcţioneze şi ca glande endocrine. Experienţele de extirpare şi transplantare a gonadelor au confirmat aceste presupuneri. Ulterior s-a constatat că extractele gonadice, şi în cele din urmă substanţele chimice izolate din gonade, sînt eficiente în substituirea unor anumite funcţii gonadice. Aproape simultan s-a arătat că glanda hipofiză reglează funcţiile gonadelor şi, mai recent, funcţia glandelor mamare. Numeroşi hormoni specifici, dintre care cîţiva au fost izolaţi ca entităţi chimice, se încadrează în aspectele fiziologice ale reproducerii. Dar şi în această situaţie mecanismele care reglează unele aspecte ale fenomenelor nu sînt încă cunoscute, iar legăturile reciproce probabile ale hormonilor cunoscuţi sînt incomplet elucidate.

Ovarul şi hormonii săi

În timpul perioadei de viaţă sexuală activă, ovarele suferă modificări profunde de ritm, structură şi funcţie, modificări ce se asociază cu modificări de structură şi funcţie ale altor ţesuturi, glande sau organe şi chiar ale trăsăturilor de comportament proprii organismului de mamifer. Maturaţia ovulelor la mamifere nu este un proces continuu, ci un proces întrerupt: un folicul sau un grup de foliculi ai ovarului adult creşte, se maturează şi prezintă ovulaţie la un moment dat, iar ceilalţi procedează la fel la intervale succesive mai mult sau mai puţin regulate. Intervalele determinate de modificările ciclice ovariene sînt denumite *cicluri estrale* la multe specii de mamifere neprimate şi *cicluri menstruale* la om şi la celelalte primate. Aceste două cicluri sînt asemănătoare prin aceea că amîndouă reflectă activitatea ovarelor, dar sînt net deosebite în ce priveşte amănuntele.

Termenul *estrus* a fost utilizat prima oară de Walter Heape în 1901 pentru a indica perioadele de excitaţie sexuală sau „căldurile" care apar la multe animale. (Forma adjectivului este *estral*).

Animalele multor specii au perioade de activitate sexuală restrînsă numai la cîteva săptămîni sau luni, în timpul unuia sau a două anotimpuri ale anului, şi sînt cunoscute ca „generatoare sezoniere". La unele din aceste specii, femelele sînt permanent receptive pentru mascul („în estru") pentru o perioadă de săptămîni sau luni dacă împerecherea nu are loc. Alte specii prezintă o serie de cicluri estrale, iar în absenţa împerecherii, ele devin în cele din urmă anestrale la începutul anotimpului de nefecunditate

Dovada funcţiei ovariene endocrine a fost obţinută prima oară prin observaţiile pe animale după ovariectomie. Ţesuturile genitale şi-au păstrat trăsăturile lor infantile dacă animalele erau tinere cînd au fost ovariectomizate, iar uterul, glandele mamare şi mucoasa vaginală s-au atrofiat dacă extirparea ovarelor s-a efectuat la animale mature din punct de vedere sexual. Transplantele sau grefele ovariene, executate în diferite stadii, au refăcut pe deplin ţesuturile genitale atrofice *.

* Transplantările reuşite de gonade la mamifere s-au efectuat de la un sediu normal la unul anormal la acelaşi individ (autotransplantare), sau de la un individ la un alt individ strict înrudit, dinăuntrul aceleiaşi specii (homotransplantare). Grefele ovariene de la o specie la alta (heterotransplantare) sau chiar între animale neînrudite din aceeaşi specie nu reuşesc decît rareori sau de loc. Grefele de gonade se realizează cel mai eficient la gazdele gonadectomizate, observaţie care la un moment dat a dus pe cercetători la presupunerea unui antagonism gonadic sau a unei competiţii între gonadele intacte şi cele care au fost transplantate pentru o substanţă vitală, pe care Heape a denumit-o substanţa X.

Experienţele iniţiale nu au arătat în mod clar dacă foliculii sînt sursa de secreţie endocrină, sau corpii galbeni ce se formează după ovulaţie. Examinarea histologică a ţesuturilor ovariene a arătat că corpii galbeni sînt în mod mai evident glandulari decît celulele granulare şi teaca înconjurătoare a foliculilor. S-a observat la iepuri pentru prima oară că prezenţa corpilor galbeni este esenţială pentru dezvoltarea endometrului în vederea realizării unei stări care să permită implantarea ovulelor fecundate. Sarcina a luat sfîrşit la iepurii şi la animalele din diferite alte specii cînd corpii galbeni au fost înlăturaţi [16].

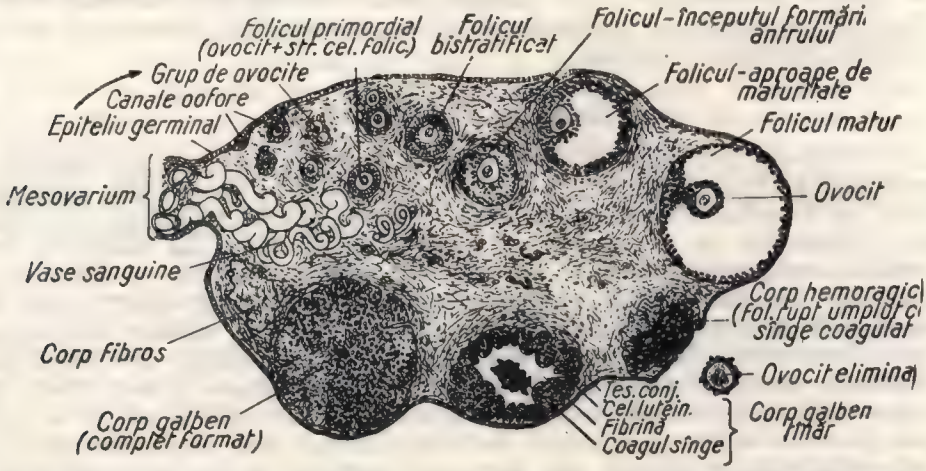


Fig. 600. — Diagramă schematică a ovarului de mamifere. Se poate observa secvenţa de fenomene: originea, dezvoltarea şi ruptura foliculului ovarian precum şi formarea şi atrofia unui corp galben. (Autorizat după *Embriology of the pig*, ed. II-a, de Patten. Drept de reproducere 1944, McGraw-Hill Book Co., Inc.).

Cu excepţia hilului, ovarul este înconjurat de un strat de celule epiteliale cubice care constituie epiteliul germinal (fig. 600). La unele specii, din acest strat pot lua naştere ovocite noi, care migrează în ovar chiar în timpul vieţii adulte, însă este îndoielnic dacă la om se formează ovocite noi după naştere. La naştere, ovarele conţin cîteva sute de mii de ovocite* număr care se micşorează progresiv în timpul vieţii. Ovocitele se dezvoltă înăuntrul foliculilor care au un strat intern sau cîteva straturi de celule granuloase şi straturi externe de celule formate de stroma ovariană, teaca. Un folicul matur conţine o cavitate plină cu lichid folicular, înconjurată de o masă sinciţială de celule granuloase. Într-un grup de asemenea celule — discul proliger — este implantat ovocitul. În jurul membranei bazale, pe care se sprijină celulele cele mai dinafară ale granuloasei, sînt două straturi de stromă ovariană ce formează o teacă internă vasculară, care poate conţine celule cu granule citoplasmice secretoare, şi o teacă externă mai fibroasă. În momentul ovulaţiei, ovocitul matur (la om cca. 120 μ diametru) se desprinde. Celulele granuloasei se transformă în celulele luteale ale unui corp galben. Stroma ovariană vasculară se compune din celule pseudofibroblastice la cele mai multe specii de animale. Totuşi celulele stromei îşi modifică aspectul în unele condiţii.

* În original atît ovocitul, cît şi ovulul sînt indicate prin termenul de „ovum" (plural: „ova"), deşi pentru ovocit există termenul de „ovocyte" sau „oocyte". De aceea, în traducere s-a întrebuinţat fiecare termen (ovul şi, respectiv ovocit) în raport cu stadiul de dezvoltare în care se găseşte celula germinală, considerînd că utilizarea termenului general de ovul („ovum") şi în cazul ovocitului ar produce confuzie. *(N. trad.).*

Majoritatea ovocitelor nu ajung la maturitate. În timpul unei vieţi omeneşti de durată medie, numai 400—450 pot fi eliminate. Restul de ovocite, care constituie un număr cu mult mai mare, şi foliculii lor regresează în diferite stadii ale dezvoltării lor.

Funcţia endocrină a testiculului a fost clarificată prima oară în 1849 de Arnold Berthold. El a fost atît de impresionat de caracterele sexuale secundare ale cocoşilor tineri, încît i-a folosit în experienţele sale. Cocoşeii castraţi (caponii) au căpătat un aspect şi o atitudine de cocoş normal, cînd li s-a transplantat testiculele în cavităţile lor abdominale. Deşi Leydig (1857) a descris celulele glandulare interstiţiale, numite acum celulele Leydig, în zonele intertubulare ale testiculului, ele au fost abia recent recunoscute ca fiind sursa hormonilor masculini. Activitatea endocrină a ovarelor a fost demonstrată pentru prima oară în mod convingător atunci cînd Emil Knauer (1896) a remarcat că autotransplantarea ovarelor a împiedicat atrofia uterului după ovariectomie şi că legăturile nervoase între uter şi ovare, dacă acestea există, nu sînt esenţiale.

În 1917, Stockard şi Papanicolaou au descoperit că tipurile de celule obţinute în frotiurile de epiteliu vaginal de la cobai pot fi puse în legătură cu dezvoltarea foliculilor ovarieni. Cînd s-au format foliculi mari şi a avut loc ovulaţia, celulele epiteliale s-au keratinizat. În mod similar, la şobolani şi la şoareci, mucoasa vaginală elimina celulele epiteliale keratinizate, decelabile în frotiuri în acele momente ale ciclului cînd erau prezenţi foliculi mari sau în stare de ovulaţie. Modificările morfologice din frotiul vaginal, indicatoare ale estrului, au apărut la unele animale la care ovulaţia şi formarea de corpi galbeni nu s-a produs, ceea ce a arătat că numai foliculii pot declanşa activitatea ciclică. Lichidul folicular din foliculii mari sau din extractele liposolubile ale acestui lichid conţineau o substanţă care a produs keratinizarea vaginală la şoarecii castraţi, adică a înlocuit funcţia endocrină a ovarelor cu foliculii lor mari. Allen şi Doisy [3], care în 1923 au demonstrat pentru prima oară substanţa activă în preparatele acelulare, au denumit această substanţă hormon folicular ovarian sau hormonul ovarian primar. Deşi s-a crezut la început că celulele granuloasei secretă hormonul folicular, cercetările histologice şi histochimice ulterioare arată că teaca internă este probabil sursa lui [20].

„Hormonul ovarian primar" a fost decelat şi în corpul galben, în sînge, în alte ţesuturi ale corpului şi în urină; de fapt, urina femeilor gravide conţine mari cantităţi de substanţă estrogenă. S-au identificat 2 compuşi chimici activi în urina gravidelor, unul numit *estronă* şi altul numit *estriol*. Mai tîrziu s-a extras din ovarele de porc o a treia şi foarte activă substanţă chimică, identificată ca un derivat parţial redus al estronei numit *estradiol*. Toţi aceşti compuşi produc keratinizarea vaginală şi alte modificări ale ţesuturilor genitale [22]. Împreună, ele sînt numite *estrogeni* (adjectivul: *estrogen*). Estrogenii sînt produşi şi de către testiculele armăsarilor, de glandele suprarenale şi de placentă [21].

O serie de substanţe chimice sintetice, care nu posedă un nucleu ciclopentenofenantrenic au de asemenea activitate estrogenă. Cel mai activ dintre aceşti compuşi, 4,4'α-dihidroxi, β-dietilstilbenul, sau cum este numit în mod obişnuit, *stilbestrolul*, este aproape de 5 ori mai activ ca estrona [21]. Numeroase combinaţii de grupări alchilice au fost substituite în locul grupelor etilice. În timpul absorbirii de către tractul gastrointestinal, stilbestrolul este mai puţin prompt distrus decît estrogenii care se produc în mod normal şi, prin urmare, este mai potrivit pentru administrare pe cale bucală.

Hormonul estrogen este determinat biologic la şobolani sau şoareci castraţi prin stabilirea cantităţii minime necesare pentru a produce keratinizarea epiteliului vaginal la 48—56 de ore după prima serie de injecţii. Unitatea internaţională (U.I.) este de 0,1 μ g de estronă, adică aproximativ o unitate-şoarece. Prin alte

teste biologice disponibile astăzi pentru decelarea unor cantităţi mult mai mici de hormon, s-a determinat răspunsul la aplicarea locală de hormon în vaginul de şobolan sau în uterul de şobolan imatur. Există şi metode fizico-chimice pentru evaluarea estrogenilor.

Corpii galbeni care se dezvoltă din foliculii rupţi au fost la început consideraţi ca avînd legătură cu modificările uterine ce înlesnesc implantarea ovulului, cu dezvoltarea mamelelor, şi cu menţinerea sarcinii. Abia în 1929, Corner şi Allen au obţinut extrase de corpi galbeni care au putut menţine sarcina la iepurii ovariectomizaţi şi să producă un endometru potrivit

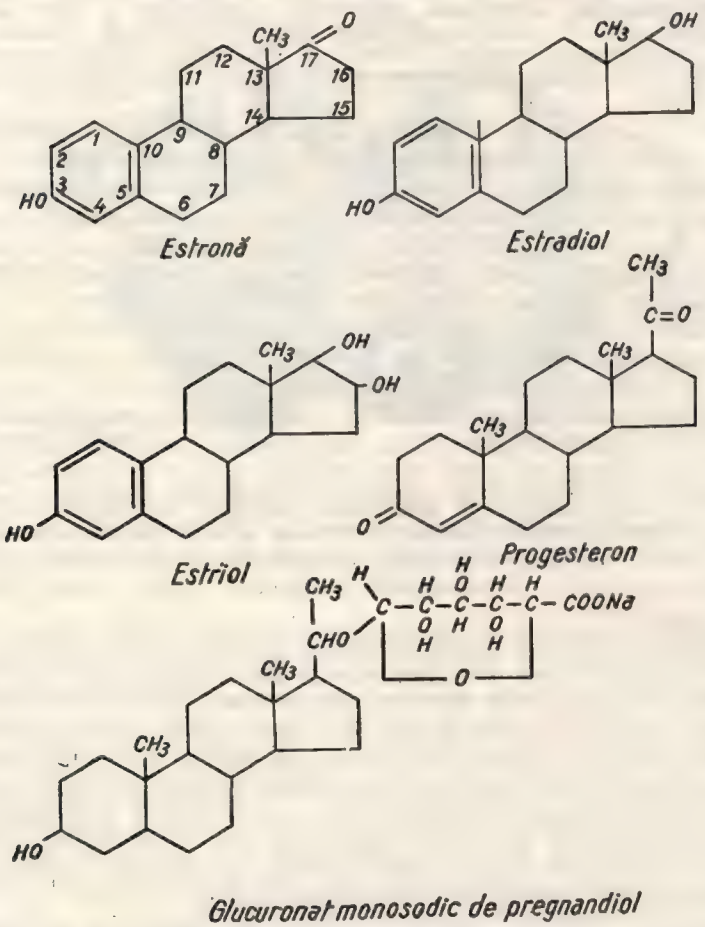


Fig. 601. — Formulele structurale a 3 estrogeni produşi normal, a progesteronului şi a glucuronatului sodic de pregnandiol.

pentru implantarea ovulului fecundat. Substanţa chimică activă izolată din aceste extracte a fost numită *progesteron.* Ea a fost găsită şi în corticosuprarenala umană, în placentă, grăsime şi sînge, şi în ţesuturile animale. Se cunosc cîţiva metaboliţi ai progesteronului. Doi dintre ei sînt biologic activi: Δ^4-3-cetopregnen-20 α-ol şi Δ^4-3-cetopregnen-20 β-ol ; aceste substanţe diferă de progesteron numai prin aceea că o grupare oxidril înlocuieşte gruparea

cetonică la poziția C-20. Alți compuși inactivi, strîns înrudiți, au fost izolați din urina femeilor gravide: pregnanolonul, pregnandiolul (excretat ca glucuronat sodic de pregnandiol, vezi fig. 601), pregnantriolul etc. Compușii luteinic activi se numesc *progestine.*

Progestinele pot fi determinate biologic prin însușirea lor de a provoca formarea unui endometru secretor la iepurii adulți tineri. De exemplu, 1 mg de progesteron este echivalent cu o unitate internațională (U.I.), cantitatea de hormon care, dacă este injectată timp de 5 zile, va declanșa o puternică reacție luteinică în ziua a 6-a (o unitate Corner-Allen). Cantități mult mai mici sînt eficiente, dacă se aplică direct pe endometru. Soluții ce conțin numai 0,25 μg progesteron/ml vor provoca un răspuns pozitiv, dacă se injectează 0,00075 ml direct într-un segment ligaturat al uterului unui șoarece din tulpina CHI ovariectomizat [46]. Testele biologice analizează progestinele în ansamblu. Procedeele fizico-chimice analizează fiecare progestină în mod separat.

Ciclul menstrual

Un ciclu menstrual este intervalul care la animalele primate normale, negravide, se întinde de la instalarea unei perioade de sîngerare uterină pînă la instalarea perioadei următoare. Lungimea cea mai frecventă a ciclului la femei este de 28 de zile, deși ea se poate situa de la 20 zile pînă la aproximativ 35 de zile la persoane evident normale și chiar la aceeași persoană [37]. S-a stabilit precis că una din trăsăturile constante ale ciclului menstrual este

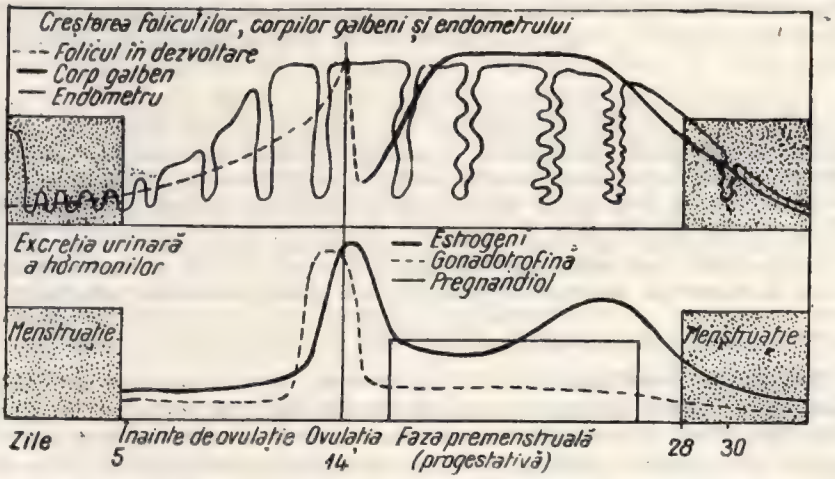


Fig. 602. — Prezentarea schematică a îngroșării endometrului și a modificărilor de formă ale glandelor endometriale în legătură cu mărimea foliculilor ovarieni și corpilor galbeni și cu excreția urinară a hormonilor sexuali și gonadotrofinelor în timpul unui ciclu menstrual.

neregularitatea lui. Această variabilitate este justificată de numeroșii factori care influențează ciclul.

Ciclul menstrual este împărțit în diferite faze, determinate în mare parte de histologia endometrului (fig. 602). Prima parte a ciclului, *perioada menstruală (menses)* durează cel mai frecvent 5 zile. În timpul menstruației

se produce o hemoragie în stroma endometrială, care degenerează şi, împreună cu sîngele interstiţial necoagulat, se elimină în lumenul uterin pentru a fi expulzată prin vagin. A doua perioadă a ciclului se numeşte *stadiul de preovulaţie* (stadiul proliferativ) şi durează aproximativ 7—10 zile [4]. Epiteliul se dezvoltă din rămăşiţele glandulare ale lamei bazale refăcînd mucoasa uterină, şi întreg endometrul îşi măreşte grosimea. Glandele uterine drepte, care se dezvoltă în acest moment, sînt căptuşite de un epiteliu cilindric. A treia perioadă a ciclului este numită *faza progestativă* (stadiul secretor). Această perioadă cuprinde aproximativ ultimele 12—24 zile ale ciclului.

Endometrul se modifică progresiv în timpul acestei faze pînă ce stroma devine laxă şi edematiată iar glandele care secretă activ devin extrem de încovoiate şi sinuoase. Un astfel de endometru este gata pentru implantarea unui ovul fecundat. Totuşi, dacă nu este disponibil un ovul fecundat, mucoasa uterină degenerează din nou. Modificările structurii endometriale în dezvoltare nu sînt rapide : ele se întrepătrund reciproc. În adevăr, diferitele zone ale peretelui interior al uterului aceleiaşi persoane se pot găsi în diferite stadii într-un moment dat [9].

Prima perioadă menstruală la pubertate este numită *menarhă*. Absenţa menstruaţiei după menarhă se denumeşte *amenoree*. Instalarea menstruaţiei este precedată adesea de anumite simptome premonitoare, ca dureri în regiunea lombară sau dureri de cap sau o senzaţie generală de indispoziţie. Cînd aceste simptome sînt neobişnuit de intense şi prelungite, starea se numeşte *dismenoree*. În timpul menstruaţiei se pierd în mod obişnuit aproximativ 35 ml sînge, deşi cantitatea poate varia între 10—200 ml. În mod caracteristic, sîngele eliminat nu se coagulează în menstruaţia normală.

Unii autori includ şi alte două stadii : un stadiu de refacere, care urmează menstruaţiei şi un stadiu de „interval" la mijlocul ciclului. Aceste faze nu sînt cuprinse în clasificaţia precedentă, deoarece perioada de refacere are loc atît în timpul menstruaţiei, ca şi după menstruaţie. „Intervalul" implică o perioadă de *repaus* sau de absenţă a modificărilor, care nu există în mod obligatoriu. Trebuie să amintim că, deşi se vorbeşte de existenţa unor faze definite, modificările endometrului sînt mai degrabă progresive decît sub formă de stadii. Faza progestativă sau secretoare nu apare în acele cicluri în care ovulaţia nu are loc. În asemenea cicluri, termenul de fază „premenstruală" este mai potrivit. Starea morfologică a endometrului în diverse stadii de dezvoltare ovariană a fost pentru prima oară corelată şi descrisă de Hitschmann şi Adler [45].

Relaţia dintre ovare şi ciclul menstrual. Imediat înainte de instalarea menstruaţiei, corpul galben începe să se atrofieze. Secreţia de progesteron a corpului galben diminuează foarte mult sau se opreşte. Endometrul ce se dezvoltă sub influenţa acestui hormon nu poate fi menţinut. Degenerescenţa rapidă consecutivă a endometrului este însoţită de descuamare şi hemoragie. În timpul şi după menstruaţie, unul sau mai mulţi foliculi de mărime moderată încep să crească mai repede decît alţi foliculi similari. Cînd foliculii ce se dezvoltă rapid ating dimensiuni mari, endometrul creşte în grosime. Aproximativ la mijlocul ciclului menstrual un folicul ajunge la maturitate şi produce ovulul. Ceilalţi foliculi mari se atrofiază de obicei — devin *atrezici*. După ovulaţie, foliculul se turteşte ; celulele granuloasei sînt transformate în celule luteale şi devin intens vascularizate pentru a forma un corp galben. În timpul acestei perioade, endometrul progestativ se dezvoltă sub influenţa hormonilor produşi de corpul galben [45].

Tipul de preovulație a endometrului este realizat în timpul perioadei de dezvoltare foliculară, iar tipul progestativ în timpul perioadei de dezvoltare luteală. Ritmicitatea uterului este menținută de modificările ritmice ale ovarelor. În timpul unor cicluri, ovulația poate să nu se producă, iar corpii galbeni să nu se formeze [67]. Un asemenea ciclu va fi steril și poate fi considerat anormal. Ciclul *anovulator* la prima vedere nu se poate deosebi de un ciclu *ovulator*. Dacă nu se formează corp galben, nu se dezvoltă endometrul progestativ. Foliculul mare sau foliculii mari persistă aproximativ 2 săptămîni peste timpul obișnuit al ovulației și, pe măsură ce suferă atrezia, apar hemoragia și descuamarea uterină. În asemenea împrejurări se produce menstruația dintr-un tip endometrial de preovulație.

Factorii endocrini din ciclul menstrual. Femeile ovariectomizate în oricare moment din cursul ultimelor două sau trei săptămîni ale ciclului menstrual, prezintă de obicei sîngerare uterină în primele 2—6 zile după operație. Menstruația urmează de asemenea în mod obișnuit după secționarea sau lezarea măduvei spinării, atunci cînd aceste leziuni se produc în timpul ultimei părți a ciclului. În asemenea cazuri, întregul ciclu poate fi scurtat la 12 zile sau mai mult. Maimuțele prezintă menstruație după ovariectomie, chiar dacă operația s-a efectuat pînă la a 7-a zi a ciclului [2, 80]. De asemenea: 1) secționarea experimentală a rădăcinilor anterioare ale nervilor spinali toracali inferiori sau lombari superiori; 2) hemisecțiunea măduvei spinării; 3) secționarea splanhnicilor, sînt urmate de hemoragie uterină precoce. La aceste animale, ciclurile următoare apar la intervale similare celor observate preoperator, o indicație că leziunile nervoase produc probabil numai deficiențe trofice tranzitorii ale ovarelor, deficiențe ce se reflectă prin involuție și hemoragie uterină.

Estrogenii administrați la primatele ovariectomizate în cantități adecvate, timp de 10 zile sau mai mult, provoacă hipertrofia endometrială; dacă stimulul este adecvat, se dezvoltă un endometru de tip preovulator sau proliferativ. Hemoragia uterină apare în 6—10 zile după întreruperea injecțiilor, așa-numita *hemoragie de eliminare a estrogenului* sau menstruația dintr-un endometru proliferativ (fig. 603). Dacă se administrează zilnic estrogeni în cantități mari, menstruația poate fi împiedicată pentru perioade foarte lungi; dacă dozajul este mic, sîngerarea periodică poate să se producă în ciuda tratamentului continuu, uterul devenind în mod periodic refractar față de nivelele de hormon administrat.

Cînd se administrează estrogeni la maimuțe sau femei intacte, menstruația este inhibată, dacă administrarea este începută în timpul primei părți a ciclului, dar nu cînd administrarea începe în timpul ultimei părți a ciclului. Aproximativ la două zile după extirparea unui corp galben funcțional, menstruația apare și nu poate fi împiedicată chiar dacă se injectează estrogeni [85]. Administrarea simultană de estrogeni și progesteron produce un endometru progestativ (secretor sau premenstrual), care sîngerează timp de 2—3 zile, dacă injectarea ambilor hormoni este întreruptă sau dacă numai progesteronul singur este întrerupt, demonstrînd încă o dată că estrogenii nu împiedică sîngerarea unui endometru progestativ care se dezvoltă în cursul ciclului normal sau este produs în mod experimental (vezi fig. 603).

Menstruația nu poate fi considerată ca fiind un proces ce se produce în mod activ [17]. Ea apare după încetarea stimulării endometrului, fie dintr-un endometru de preovulație fie dintr-unul progestativ; ea însoțește

involuția sau regresiunea uterină. Deși uterul tuturor mamiferelor regresează în mod ciclic, hemoragia accentuată sau menstruația este limitată la uterul primatelor.

Factorii care însoțesc menstruația au fost studiați foarte amănunțit la maimuțe prin observarea directă a mucoasei uterine după transplantare în camera anterioară a ochiului [51]. Transplantele endometriale suferă modificări ciclice similare celor din uterul intact. La una pînă la cinci zile

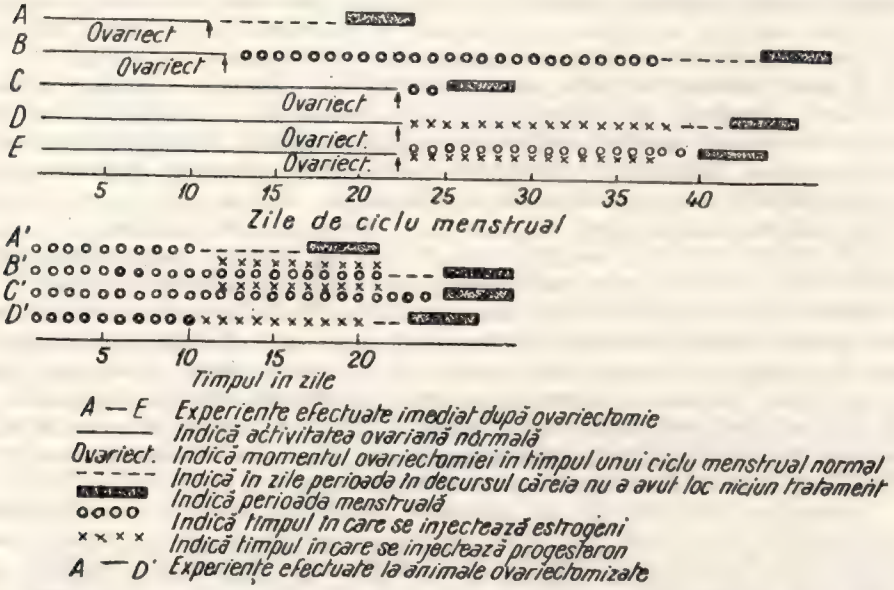


Fig. 603. — Diagrama procedeelor experimentale aplicate la femei sau maimuțe femele pentru a elucida problema menstruației.

înainte de instalarea hemoragiei, circulația endometrială este perturbată evident de o rezistență neobișnuită față de fluxul sanguin prin arterele sinuoase din straturile mai profunde ale endometrului. În această perioadă, endometrul involuează și devine mai subțire. Cu 4—24 de ore înainte de menstruație, arterele sinuoase se contractă pe perioade de cîteva ore, reducînd ulterior aportul sanguin la țesuturile periferice. La anumite intervale, arterele se dilată una cîte una, iar hemoragia se produce de la arteriolele sau capilarele distale în porțiunile superficiale ale endometrului, formînd mici hematoame. După o scurtă perioadă de hemoragie (30 de secunde pînă la cîteva minute), arterele se contractă din nou iar sîngerarea încetează. Alte artere sinuoase ale endometrului se dilată în același mod, sîngerează și se contractă, deși nu în mod simultan. Fiecare arteră sîngerează numai o singură dată în timpul fiecărui ciclu; serii succesive de artere sîngerează la diferite intervale în perioada de menstruație astfel încît o mică suprafață a endometrului poate să prezinte hemoragie, descuamare și să se refacă înainte de descuamarea altei zone.

Provocarea hemoragiei menstruale prin medicamente sau prin mijloace care produc ischemie sau hiperemie sau care modifică permeabilitatea

vasculară pentru lichide a fost adesea încercată, dar rezultatele nu au adus o contribuţie însemnată pentru explicarea hemoragiei periodice.

Bioanaliza arată prezenţa progestinelor în sîngele periferic al femeii în momentul ovulaţiei sau puţin înaintea acesteia. Ele ating un maxim de activitate echivalent cu acela al unei doze de 2—5 μ g de progesteron/ml plasmă, şi apoi diminuează, deşi ele nu dispar în mod obligatoriu înainte de începerea menstruaţiei [28]. Pe de altă parte, analizele fizico-chimice ale probelor de plasmă obţinute în timpul ciclului menstrual nu au decelat progesteron de loc sau numai puţin şi nici vreun izomer al Δ^4-3-ceto-pregnen-20-ol [88]. Discordanţa rezultatelor sugerează că mai pot să existe şi alte progestine, neidentificate, sau alţi compuşi ce acţionează sinergic, care susţin activitatea substanţelor în controlul biologic şi care în prezent nu sînt decelate prin analizele fizico-chimice. Această din urmă metodă a demonstrat, totuşi, atît prezenţa progesteronului cît şi a Δ^4-3-cetopregnen-20-ol-ului în corpii galbeni umani din zilele 15—32 ale ciclului menstrual. La majoritatea femeilor, dar nu la toate, temperatura corpului este dimineaţa la deşteptare cu 0,6—0,8°F mai ridicată în timpul fazei luteale decît în timpul fazei foliculare; această ridicare este cauzată evident de progesteron şi poate fi provocată la femei după menopauză prin injectarea hormonilor.

Procedeele fizico-chimice de control au arătat că, în sîngele periferic al femeii, pot fi prezente în cea mai mare parte a ciclului menstrual cantităţi extrem de mici (mai puţin ca 1 μg/ml plasmă) de estronă şi de estriol, însă rareori de 17 β-estradiol.

Este posibil ca hormonii să fie consumaţi la declanşarea răspunsului din organele terminale asupra cărora ei acţionează, să poată fi transformaţi în compuşi inactivi la nivelul unor sedii depărtate de organul terminal, sau să poată fi excretaţi prin urină. Cantităţile de estrogeni, progesteron sau gonadotrofină produse pot fi evaluate foarte larg prin determinarea cantităţilor de hormon exogen necesare pentru a restabili funcţia ţesuturilor genitale după ovariectomie. Proporţia în care se excretă unii din aceşti hormoni poate să indice momentul şi poate şi viteza producerii lor.

Estrogenii sînt excretaţi în urină în cantităţi decelabile în cursul ciclului menstrual, dar în cantitate maximă la mijlocul ciclului [61, 73, 84]. Unele femei pot prezenta o a doua perioadă de eliminare crescută de estrogeni în timpul ultimei treimi a ciclului, dar gradul excreţiei este totdeauna mai mare în timpul stadiului progestativ decît în timpul stadiului de preovulaţie (fig. 602). În sîngele periferic se găseşte în timpul ciclului menstrual uman estriol, lipseşte însă estrona sau estradiolul [63].

La femeile ovariectomizate, aproximativ 0,40 mg este cantitatea minimă de estronă care trebuie să fie injectată zilnic pentru a produce un endometru care să sufere o sîngerare menstruală după întreruperea injecţiilor [83]. Aproximativ 10 mg estronă sînt necesare pentru fiecare ciclu. Întrucît în fiecare ciclu se excretă numai o cantitate echivalentă ca activitate cu cea determinată de aproximativ 1 mg de estronă, am putea să conchidem că se elimină numai aproximativ 1/10 din cantitatea totală care s-a produs. Un asemenea procentaj se poate compara cu cel excretat după injectarea de doze cunoscute. Conţinutul în pregnandiol al urinii (sub forma de glucuronat sodic de pregnandiol) în cursul a 6—12 zile ale ultimei părţi a ciclului poate fi determinat gravimetric [81]. Acest produs de excreţie al progesteronului apare de obicei primul în urină în cantităţi

decelabile la aproximativ 2 zile după ovulație și nu este excretat în cantități apreciabile în timpul celor două zile ce preced menstruația. Pregnandiolul este excretat în perioadele cînd sînt prezenți în ovare corpii galbeni activi și, prin urmare, nu se constată în timpul ciclurilor fără ovulație. Aproximativ 200 mg de progesteron trebuie să se injecteze într-o perioadă de 10 zile la o femeie castrată pentru a realiza o excreție de pregnandiol egală cu aceea ce se produce în ciclul menstrual normal (20—60 mg de glucuronat conjugat de pregnandiol) [57, 82].

Nivelurile sanguine ale progestinei și excreția urinară de hormoni estrogeni și de pregnandiol sînt destul de strîns corelate cu secvența modi-

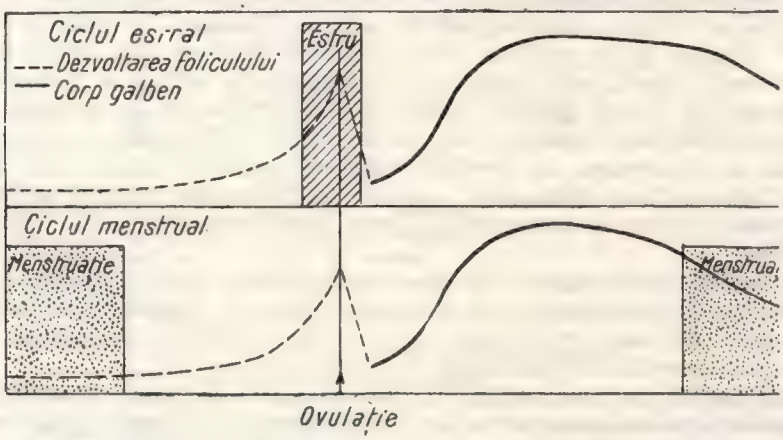


Fig. 604. — Diagrama reprezentînd analogia modificărilor ovariene din ciclul estral și din cel menstrual. Ciclurile sînt indicate cronologic la fenomenele lor cele mai evidente, estrul și menstruația.

ficărilor ovariene pe de o parte, și cu modificările funcționale ale endometrului pe de altă parte. În mod evident, estrogenii sînt produși și de corpii galbeni; activitatea estrogenă a extractelor din aceste glande a fost demonstrată. Eliminarea crescută de estrogeni în timpul ultimei părți a ciclului reprezintă o dovadă în plus a dualității activității endocrine a corpilor galbeni.

Comparație între ciclul menstrual și ciclul estral. La majoritatea speciilor inferioare omului sau subprimatelor, manifestarea cea mai evidentă a activității sexuale la femele se produce în timpul perioadei de receptivitate pentru mascul (estru). Durata ciclurilor este de la instalarea unei perioade de estru pînă la instalarea celei următoare, și se numesc cicluri estrale (fig. 604). Unele specii, ca șobolanul și șoarecele, au cicluri de 4—5 zile; ciclul cobaiului durează aproximativ 16 zile. Multe modificări ale ciclului estral se produc la animale de diferite specii. La iepurii de casă, perioadele prelungite de estru se termină numai o dată cu împerecherea care are ca rezultat graviditatea, sau, dacă împerecherile sînt sterile, pseudograviditatea. Cînd împerecherea nu se face, urmează un anestru prelungit după un estru prelungit.

Ovulația se produce în timpul estrului, încît ovulul să poată fi disponibil pentru fecundarea de către spermatozoid. În timpul ciclului menstrual, ovulația are loc la *intermenstruum*. Dacă, totuși, ovulația ar fi considerată

ca punctul de reper pentru începerea ciclurilor, acestea ar putea fi comparabile în măsura în care este interesată secvența modificărilor ovariene.

Comportamentul estral sau receptivitatea sexuală a animalelor de laborator poate fi provocată după ovariectomie prin injectarea unor mari cantități de estrogeni.

Și administrarea unor mici cantități de estrogeni dacă este urmată de doze mici de progesteron va provoca o comportare estrală la șobolanii și cobaii ovariectomizați. Probabil că hormonii injectați reproduc condițiile de declanșare a estrului în timpul ciclului normal. Această constatare poate să indice că progesteronul este produs de foliculii mari de preovulație. Receptivitatea sexuală la primatele inferioare omului este maximă în timpul perioadei intermenstruale. La om, perioadele de receptivitate sexuală maximă au fost mai puțin exact determinate.

Ovulația

În mod normal, la om, ovulația se produce în mod spontan, adică fără intervenția unor stimuli extrinseci. Cercetările endocrinologice limitate și insuficient verificate asupra producerii ovulației la femei au adus puține informații. Dezvoltarea rapidă a foliculilor trebuie să se producă în timpul celor cîteva ore care preced ruperea, sau cel puțin acest lucru este adevărat pentru toate animalele de experiență. Ruptura reală a foliculului a fost considerată ca rezultînd :

1) din presiunea intrafoliculară crescută ce însoțește secreția mărită de lichid folicular ;

2) din ischemia și pierderea viabilității tisulare consecutiv presiunii foliculare crescute și

3) din enzimele care digeră peretele folicular.

Dacă vreuna din aceste teorii este corectă (nici una nu justifică formarea foliculilor chistici), presiunile foliculare crescute sau enzimele, sau alți factori ce preced ovulația, trebuie să rezulte totuși din stimularea gonadotrofică.

Ovulația se produce în mod normal după împerechere la iepurii de casă, nevăstuici, pisici și la cîteva alte specii. Stimulul declanșat la aceste animale este în parte nervos ; sperma nu conține un factor provocator al ovulației. Excitația nervoasă ce însoțește împerecherea nu interesează ovarele în mod direct, deoarece ovarele transplantate lipsite de inervația lor normală sau ovarele animalelor simpatectomizate prezintă ovulație ; de asemenea stimularea directă a inervației ovariene nu provoacă ovulația.

Totuși injectarea intravenoasă de gonadotrofine provoacă ovulația. Stimulul împerecherii acționează asupra hipofizei pentru a elibera un hormon care stimulează ovulația. Dacă se extirpă hipofiza unui iepure de casă la mai mult decît o oră după împerechere, se va produce ovulația ; în timp ce, dacă hipofizectomia se efectuează imediat după împerechere, maturația foliculară și ruperea nu se produc. Eliminarea de gonadotrofină consecutiv împerecherii a fost demonstrată și prin modificările structurii celulare și prin scăderea conținutului de hormoni ai glandei hipofize.

Căile de transmitere a stimulilor de ovulație au fost amplu cercetate. Secționarea măduvei sacrate și simpatectomia abdominală sau ablația ganglionilor cervicali superiori și simpatectomia toracolombară nu au împie-

dicat ovulația de după împerechere la iepuri. Sistemul simpatic nu are un rol important în reglarea hormonilor gonadotrofici. Excitarea faradică a creierului, hipofizei sau *tuber cinereum* are ca rezultat ovulația. Iepurii de casă cu tija hipofizară secționată nu prezintă ovulație după împerechere. Pe de altă parte, șobolanii la care hipofiza a fost extirpată și retransplantată în șaua turcească pot să prezinte cicluri complete, iar secționarea tijei nu împiedică ovulația, demonstrînd o diferență de specie. Este foarte posibil ca refacerea secreției hipofizare normale de gonadotrofine după secționarea tijei să depindă de restabilirea unei conexiuni vasculare hipotalamohipofizare adecvate. Se strîng dovezi din experiențele pe animale că hipotalamusul controlează adenohipofiza prin intermediul unui agent umoral care poate fi transportat la hipofiză pe calea vaselor ei portale [38, 56, 58, 76]. Hipotalamusul nu apare ca elementul reglator al secreției de prolactină. Trebuie să reamintim că la șobolani, ca și la primate, ruperea foliculară se produce spontan, adică fără stimulul suplimentar al împerecherii. La aceste specii, un alt mecanism intrinsec al animalului trebuie să acționeze pentru a declanșa în mod periodic excreția de gonadotrofină [38, 44]. Aplicarea de acetilcolină la glanda hipofiză a șobolanilor a avut ca rezultat pseudograviditatea, iar injectarea de adrenalină în glanda hipofiză a iepurelui în estru a provocat ovulația. Pe de altă parte, injectarea unor medicamente care inhibează activitatea suprarenală a inhibat ovulația la iepuri după împerechere.

Leziunile nervoase pot să modifice comportamentul sexual, ca și celelalte funcții ale reproducerii [76]. Leziunile hipotalamice la cobai pot împiedica, fie comportarea estrală, fie dezvoltarea ovariană; de fapt s-a indicat că hipotalamusul poate regla funcția gonadotrofică la această specie. Mai sînt necesare cercetări înainte de a se putea spune mai mult despre factorii nervoși ai fiziologiei reproducerii și la alte specii de animale. Leziunile sistemului nervos central perturbează în mod neîndoielnic reproducerea la femeie. Leziunile hipotalamice pot duce la neregularități menstruale sau la hipofuncție. Pe de altă parte, leziunile hipotalamice pot provoca o maturitate sexuală precoce. Anomaliile genitale din aceste cazuri sînt de obicei asociate cu alte dovezi de disfuncție hipofizară.

Momentul ovulației. S-au făcut multe încercări pentru a determina momentul ovulației la femeie. S-au utilizat metode directe, ca recoltarea ovulelor din trompele uterine, identificarea corpilor galbeni recenți, obținerea de embrioni tineri și observațiile asupra sarcinilor consecutive unor raporturi dirijate. Încercările de a stabili o corelație între ovulație și temperatura bazală a corpului, tipurile de celule din frotiurile vaginale, structura endometrului, excreția de pregnandiol și de gonadotrofină, hemoragia și durerea intermenstruală și variația potențialelor electrice au fost utilizate ca metode indirecte de evaluare a momentului ovulației [19, 39, 67, 69]. La maimuțele Rhesus, Hartman a putut să determine timpul ovulației prin palparea digitală a ovarelor prin pereții rectali, verificîndu-și observațiile prin împerecheri controlate. La un mare număr de animale, ovulația s-a produs între ziua a 8-a și a 23-a din ciclurile de 28 de zile, în majoritatea cazurilor avînd loc între ziua a 10-a și a 13-a. La femeie, ovulația are loc desigur în mod obișnuit în momente comparabile ale ciclului, mai ales la mijlocul ciclului [39, 48]. La ciclurile anormal de lungi sau de scurte, fazele de preovulație prezintă variația mai mare, iar perioadele postovulatorii tind să fie mai uniforme, de obicei 14—16 zile [81]. Nu trebuie

să ignorăm unele cercetări care au arătat că ovulația și fecundarea pot să aibă loc în momente neobișnuite ale ciclului, chiar în timpul menstruației.

Reglarea funcției ovariene în timpul ciclului menstrual. Ciclurile ritmice, estral sau menstrual, sînt rezultatul relațiilor umorale reciproce dintre ovare și hipofiză. Existența corelației dintre ovare și glanda hipofiză a fost admisă prima oară cînd s-au observat perturbări ale dezvoltării și funcției genitale la bolnavii cu tumori hipofizare de anumite tipuri. După ce s-au elaborat tehnicile prin care s-a putut extirpa hipofiza la animalele de experiență, interpretările efectuate pe baza observațiilor mai vechi au devenit fapte stabilite. Hipofiza a fost atunci recunoscută ca element care dirijează funcția ovariană [74—75]. Activitatea hipofizei ca stimulator al ovarelor (ea stimulează și testiculele) este considerată ca activitate gonadotrofică. Substanțele gonadostimulatoare se numesc gonadotrofine. Natura ritmică a activității ovariene nu ar putea fi explicată numai pe baza predominanței hipofizare; la rîndul ei, hipofiza este influențată de ovare. Această relație reciprocă dintre hipofiză și ovare a fost demonstrată, interreacția dintre aceste glande endocrine asigurînd o bază pe care ciclurile sexuale feminine pot fi explicate.

Aproape concomitent, Aschheim și Zondek [8], și Smith și Engle [75] au observat că urina femeilor gravide și glanda hipofiză a animalelor de diferite specii conțin substanțe care provoacă maturitatea sexuală precoce prin stimularea directă a gonadelor animalelor nemature. În plus, ovarele animalelor de la care s-a extirpat glanda hipofiză au rămas mici, iar foliculii nu s-au mai mărit. Deficiențele gonadice consecutive ablației hipofizare și compensarea lor prin tratament de substituție au stabilit definitiv hipofiza ca glandă interesată în procesul reproducerii.

Se știe că cel puțin la unele specii de animale glanda hipofiză a masculilor adulți și femelelor adulte diferă și că această diferență este determinată de gonade. Ovarele transplantate la șobolanii masculi adulți, intacți sau castrați, nu mai prezintă modificările ciclice de tip obișnuit. Foliculii ovarieni cresc dar nu mai prezintă ovulație, iar corpii galbeni nu se formează. Se știe că hipofiza șobolanilor masculi conține mai multă gonadotrofină decît aceea a femelelor, dar nu se poate stabili o relație ritmică cu ovarele transplantate, pe cînd ovarele transplantate la șobolanii femele adulte ovariectomizate prezintă modificările ciclice obișnuite.

Dacă în prima zi după naștere se transplantează testicule la șobolani femele, născuți o dată din aceiași părinți, hipofiza primitorilor va fi din punct de vedere fiziologic similară cu aceea a masculilor [40]. Chiar dacă grefa se extirpă după maturitatea sexuală, fosta gazdă rămîne în stare de estru constant și nu mai prezintă cicluri estrale. Testiculele transplantate la un animal imatur provoacă modificarea ireversibilă a hipofizei gazdei femele. Mai recent s-a arătat că ciclurile ovariene se pot modifica în mod similar la șobolanii tratați cu anumiți androgeni în prima parte a vieții lor postnatale. Diferența de sex în ce privește hipofiza este evident determinată de gonade [76].

Extractele sau implantele de hipofiză provoacă creșterea precoce a foliculilor ovarieni la animalele de experiență nemature. La șobolani și la șoareci, acești foliculi stimulați pot să determine ovulația și să formeze corpi galbeni. Injectarea unor extracte hipofizare relativ purificate a produs mai ales creșterea foliculilor ovarieni; alte extracte au provocat ovulația, ca și formarea de corpi galbeni. Aceste observații au dus la impresia că există cel puțin 2 hormoni hipofizari, o presupunere care de atunci a fost demonstrată ca fapt concret [26]. Un hormon numit hormonul foliculostimulator (FSH) provoacă creșterea foliculilor ovarieni la șobolanii-femele nematuri sau hipofizectomizați. Cel de-al doilea hormon hipo-

fizar, cînd este administrat singur are un efect redus sau nici un efect asupra mărimii ovarelor, dar cînd este administrat împreună cu o doză mică de FSH provoacă maturaţia foliculară, ovulaţia şi formarea de corpi galbeni. El este numit hormon luteinizant (LH) sau hormon stimulator al celulelor interstiţiale (ICSH) din cauză că el acţionează şi asupra celulelor interstiţiale, atît ale ovarelor, cît şi ale testiculelor [32, 49]. O cantitate mică de LH măreşte mult răspunsul la o doză mică de FSH (efect sinergic). Înainte de a se produce creşterea foliculară intensă şi de maturaţie la rozătoarele hipofizectomatizate, trebuie să se injecteze ambii hormoni gonadotrofici. Un al treilea hormon hipofizar, hormonul lactogen, poate fi esenţial pentru dezvoltarea funcţională a corpilor galbeni (fig. 605). FSH şi LH sînt mucoproteine. La şobolani, ele sînt produse a 2 tipuri specifice

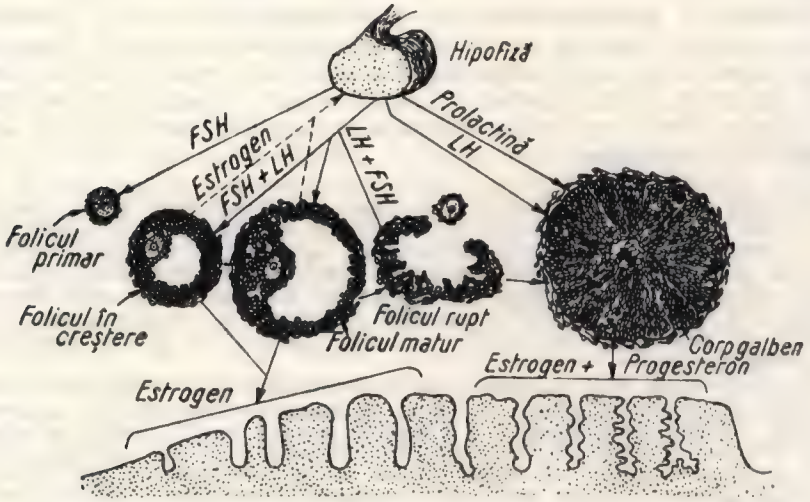


Fig. 605. — Relaţiile reciproce dintre ovare şi hipofiză în ciclul mamiferelor. FSH (hormonul foliculostimulator) este responsabil de creşterea foliculară. FSH şi o cantitate mică de LH (hormon luteinizant) stimulează în continuare creşterea foliculară şi producerea de estrogen, care la rîndul lor fac să crească cantitatea de LH produsă. Cantităţi mari de LH şi probabil cantităţi mici de FSH provoacă ovulaţia. Corpii galbeni se dezvoltă sub influenţa LH şi devin activi din punct de vedere funcţional în prezenţa lactogenului.

de celule situate în regiunea periferică (FSH) şi în regiunea centrală (LH) a *pars distalis*. Hormonul lactogen este o proteină neconjugată de mărime moleculară mare [15].

Modul în care cei doi hormoni ovarieni şi cei doi sau trei hormoni gonadotrofici acţionează reciproc şi în concordanţă pentru a stabili ciclul estral sau ciclul menstrual nu este cunoscut în mod cert. Ciclurile estrale la şobolani au fost explicate după cum urmează: hormonul hipofizar FSH stimulează creşterea foliculară şi producerea de estrogen în special în prezenţa unei cantităţi mici de LH (efect sinergic). Estrogenul acţionează asupra hipofizei pentru a stimula formarea unor cantităţi crescute de LH (fapt demonstrat) şi pentru a provoca o scădere a cantităţii de FSH. În asemenea condiţii au loc ovulaţia şi formarea de corpi galbeni. Cînd corpii

galbeni încep să involueze, cantităţile de hormoni ovarieni scad, cu rezultatul că hipofiza produce din nou FSH pentru a repeta ciclul, secvenţă foarte probabilă, deoarece cantitatea de FSH creşte după castrare sau în insuficienţa ovariană. Modificările ciclice ale cantităţii de LH au fost demonstrate la hipofiza de şobolani, nivelurile cele mai ridicate fiind găsite în perioada de estru.

Relaţii reciproce similare gonadohipofizare există probabil în timpul ciclului menstrual şi la om, dar nu au fost prea bine demonstrate. Se consideră că FSH se secretă în cantitate mare în timpul unei săptămîni şi jumătate după menstruaţie, stimulînd foliculul pentru a completa dezvoltarea acestuia. Estrogenul se secretă de asemenea în acest timp. Atunci se produce ovulaţia, iar eliberarea de LH survine pe măsură ce eliberarea de FSH scade [76]. Se produc variaţii ciclice ale nivelurilor de excreţie a gonadotrofinei urinare, cea mai mare cantitate apărînd în timpul perioadei de mijloc a ciclului, de obicei imediat înaintea sau în momentul de vîrf al excreţiei de estrogeni. Cantităţi foarte mici de hormoni apar în prima parte a ciclului (fig. 602).

Corpii galbeni formaţi în timpul ciclurilor estrale normale de 4—5 zile la şobolani sau şoareci au fost multă vreme consideraţi ca nefuncţionali. Mai recent, apariţia celulelor stromei endometrului cu nuclei veziculari mari, rotunjiţi, a fost atribuită în mod specific acţiunii progesteronului, asemenea celule fiind observate în uterul şoarecilor în timpul fazei postestrale. Dacă are loc împerecherea, la unele specii chiar împerecherea sterilă, corpii galbeni ating dimensiuni mai mari, şi prezintă dovezi mai pronunţate ale activităţii lor. Estrul este împiedicat pentru mai mult timp; în sînge se constată pe o perioadă de timp mai lungă o substanţă asemănătoare progesteronului, şi apar modificări endometriale mai avansate. După o împerechere sterilă, ciclul estral este inhibat pentru aproximativ 12 zile la şobolani şi şoareci, şi se spune că se produce *pseudograviditatea* (graviditatea normală este de 19—21 de zile). Animalele multor specii au perioade anestrale prelungite după ovulaţia asociată cu împerechere sterilă sau cu o stimulare adecvată, electrică sau fizică, ca excitarea cu o baghetă de sticlă. În timpul acestor perioade se constată corpi galbeni mari în ovare, apar modificări progestative, şi apar formaţiuni deciduomatoase în uterul stimulat în mod adecvat. Injectarea de gonadotrofină produce de asemenea pseudograviditate la şobolanii normali. La şobolanii hipofizectomizaţi nu se formează corpi galbeni funcţionali, cînd se injectează FSH şi LH; nu se dezvoltă formaţii deciduomatoase în uterul adecvat traumatizat. Totuşi, dacă se administrează hormon lactogen, corpii galbeni produc progesteron care înlesneşte apariţia formaţiunilor deciduomatoase [25]. Aceste experienţe demonstrează, cel puţin la această specie, că dezvoltarea finală şi activitatea funcţională a corpilor galbeni depinde de un hormon distinct, hormonul lactogen, care se mai numeşte şi prolactină. Dovezile pentru acţiunea luteotrofică a acestui hormon la alte specii sînt neconvingătoare.

S-a crezut că gonadotrofina excretată prin urina femelelor în timpul sarcinii produce în primul rînd efecte LH la animalele de laborator şi are un efect inhibitor asupra ovarelor la specia umană. Observaţiile arată că stadiul progestativ al ciclului menstrual uman se prelungeşte cînd se injectează zilnic cantităţi mari din această gonadotrofină; corpii galbeni sînt menţinuţi într-o stare funcţională pentru perioade de timp mai lungi, şi în acest interval se excretă pregnandiol prin urină. Injecţia zilnică de 5 000—10 000 U.I. are un efect luteotrofic. Nu s-a putut provoca în mod corespunzător ovulaţia la femeie în condiţii experimentale. În mod evident, pentru creşterea foliculară trebuie să se menţină un echilibru precis între cantitatea de FSH şi de LH, iar această proporţie trebuie să fie readaptată la un tip anumit corespunzător pentru a produce ovulaţia. Foliculii pot fi

stimulaţi pînă la un punct la care ei pot fi determinaţi să prezinte ovulaţia şi astfel ei pot să devină chistici. După multe cercetări asupra proporţiilor celor mai convenabile între FSH şi LH şi asupra duratei şi dozelor totale ale tratamentului gonadotrofic, a devenit posibil să se provoace ovulaţia în mod destul de satisfăcător la maimuţe [41]. Experienţele în care gonadotrofinele au fost utilizate pentru a produce ovulaţia la femei nu au fost convingătoare.

Ciclul vital al ovarelor

La naştere, ovarele manifestă dovezi puţine de funcţie endocrină; în mare, ele sînt formate din grupe de ovocite şi foliculi primari într-o stromă vasculară şi sînt înconjurate de un epiteliu germinativ, cu excepţia hilului. În ovarele nou-născutului unor specii s-au observat celule interstiţiale de natură secretoare dar ele dispar repede după naştere. La om, creşterea foliculară intensă nu se produce pînă la instalarea pubertăţii la vîrsta de 10—14 ani. În acest moment încep să se dezvolte *caracterele sexuale secundare:* părul pubian şi axilar începe să crească şi apar tipurile adulte ale contururilor corpului. De asemenea organele *accesorii de reproducere,* uterul, vaginul şi glandele mamare încep să se dezvolte în acest moment. Indivizii hipogonadici sau indivizii ovariectomizaţi înainte de maturitatea sexuală nu prezintă dezvoltarea obişnuită a caracterelor sexuale secundare sau a organelor accesorii de reproducere.

Pubertatea. Pubertatea este acea perioadă a vieţii în timpul căreia se dezvoltă organele accesorii de reproducere şi caracterele sexuale secundare. Ea se termină la menarhă, prima perioadă menstruală. Vîrsta la care apare primul semn de pubertate şi gradul de dezvoltare a organelor accesorii de reproducere care precedă menarha diferă de la individ la individ. De obicei perioadele menstruale încep între 13 şi 15 ani, deşi vîrsta de menarhă se poate situa între 10 şi 18 ani. Ciclurile iniţiale sînt de obicei neregulate; cîteva luni de amenoree (absenţa menstruaţiei) pot separa menstruaţiile. Multe cicluri precoce se pot produce în lipsa ovulaţiei — adică să fie *anovulare.* După ciclurile neregulate de durată variabilă, survin cicluri menstruale mai mult sau mai puţin regulate şi cu ovulaţie normală.

În timpul stadiului prepubertar, hormonul gonadotrofic se produce în cantităţi abia decelabile; o foarte mică parte poate fi decelată în urină. La pubertate, cantitatea de hormon gonadotrofic din urină creşte apropiindu-se de aceea excretată la adult. Că pubertatea trebuie să fie declanşată de hipofiză rezultă din faptul că ovarele animalelor nemature pot fi stimulate cu hormoni gonadotrofici. Nu se ştie ce reglează declanşarea stimulării gonadice de către hipofiză. Este interesant că, în această perioadă a pubertăţii, unul din cele mai obişnuite fenomene concomitente este accentuarea vitezei de creştere a corpului. Dacă creşterea accentuată se produce la o vîrstă timpurie, ciclurile menstruale încep la o dată precoce corespunzătoare, iar accentuarea întîrziată a creşterii somatice este de obicei însoţită de o menarhă tîrzie [72]. Anul creşterii celei mai accentuate este de obicei anul cînd începe menstruaţia. Această corelaţie între funcţia de stimulare a creşterii şi funcţia gonadotrofică a hipofizei oferă material pentru un număr şi mai mare de conjuncturi.

Albright şi colab. [1] au descris asocierea stărilor de hipoovarie la bolnave de statură mai mică decît cea normală. Astfel de persoane prezintă producere de hormoni gonadotrofici dar puţini hormoni sexuali, fiind probabil deficitare şi în ce priveşte hormonii de creştere. Pe de altă parte, maturitatea sexuală precoce, datorită tumorilor gonadice, tumorilor corticosuprarenale de anumite tipuri sau unor neoplazii intracraniene ce au ca rezultat hipergonadismul, poate fi asociată cu o statură mică; creşterea acestor persoane este de obicei mărită în timpul stadiilor iniţiale ale bolii dar se opreşte precoce după această fază accentuată scurtă anormal de precoce. Ca urmare, astfel de persoane sînt de obicei pitice şi sînt precoce din punct de vedere sexual.

Menopauza. După 30—40 de ani de cicluri menstruale, numărul foliculilor din ovare se reduce [71]. Menstruaţia poate deveni profuză *(menoragie)* şi dureroasă *(dismenoree)*, sau ciclurile pot deveni scurte şi neregulate, încetînd în cele din urmă complet. Producerea ciclică de hormoni ovarieni încetează, glandele mamare se atrofiază, iar uterul şi vaginul prezintă grade variabile de involuţie. Această perioadă de încetare treptată a funcţiei ovariene este numită *climacteriu* şi culmineză cu încetarea completă a activităţii ciclice ovariene, *menopauza* [72]. Excreţia urinară de estrogeni diminuează iar aceea de pregnandiol încetează; excreţia de hormon gonadotrofic este crescută. Hormonul gonadotrofic din urina femeilor după menopauză conţine cantităţi relativ mari dintr-o substanţă care stimulează foliculii ovarieni şi cantităţi mici din factorul care reglează formarea corpilor galbeni; din acest punct de vedere, hormonul urinar seamănă cu hormonul foliculostimulator (FSH) al glandei hipofize. Excreţia mărită de hormon gonadotrofic se produce şi în menopauza artificială provocată prin ablaţia chirurgicală a ovarelor sau prin sterilizarea cu raze X în timpul perioadei de maturitate sexuală. Hormonul din urina femeilor la menopauză este evident de origine hipofizară şi poate să scadă dacă se injectează estrogeni [68]. Trebuie să conchidem că menopauza rezultă din modificările senile ale ovarului. În absenţa efectului inhibitor sau reglator al hormonilor ovarieni asupra hipofizei, glanda produce o cantitate excesivă de hormon gonadotrofic. Modificările hipofizei la pubertate, care au ca rezultat instalarea activităţii gonadotrofice nu sînt inversate la menopauză; hipofiza, o dată ce începe să stimuleze funcţia ovariană, încearcă să continue chiar şi după ce ovarul nu mai răspunde.

În afară de involuţia morfologică a organelor genitale accesorii, menopauza este însoţită frecvent de modificări vasomotorii şi de modificări ale personalităţii. Modificările vasomotorii (valuri de căldură) rezultă din vasodilataţia pielii capului, gîtului şi părţii superioare a trunchiului, cu congestie, sudoraţie crescută şi senzaţie de sufocare. Valurile de căldură pot fi oprite prin injectare de estrogeni, chiar şi în cantităţi necorespunzătoare pentru micşorarea cantităţii de gonadotrofină urinară (prolan A). Tratamentul *simptomelor* de menopauză este una din cele mai obişnuite întrebuinţări clinice ale estrogenilor. Deficienţa ovariană după menopauză poate să nu fie suficientă pentru a permite completa atrofiere a mucoasei vaginale sau pentru a duce la dispariţia hormonilor ovarieni din sînge sau urină; pot chiar să apară cicluri subliminare.

Graviditatea

Ovulul trebuie să fie fecundat în interval de cîteva ore după ce a părăsit foliculul la ovulaţie; cel puţin acestea sînt concluziile extrase din

numeroasele observaţii pe animalele de laborator [10]. Dacă se însămînţează artificial cobai-femele între 12 şi 18 ore după ovulaţie, se observă o incidenţă ridicată a sarcinilor ce se termină prin avort şi lipsă a fecundării. Însămînţarea artificială în timpul estrului, deci în interval de 3 sau 4 ore înainte sau după ovulaţie, instituie sarcini normale. Perioada de fecundabilitate a ovulului trebuie să fie scurtă. Ovulul este fecundat în trompa uterină. În timp ce migrează spre uter prin trompele uterine, ovulul fecundat se divide pentru a forma o îngrămădire de celule *(morula)*, încă înconjurată de *zona pellucida*. Ovulele nefecundate ajung de obicei în uter înainte de distrugere.

Pe măsură ce numărul celulelor creşte, masa celulară capătă o cavitate centrală. În acest moment, masa celulară se numeşte *blastocist*. El se dezvoltă în uter în cîteva zile după ovulaţie şi într-un moment cînd endometrul prezintă o dezvoltare progestativă precoce. Blastocistul rămîne liber în uter timp de cîteva zile înainte de implantaţie, în timpul cărora *zona pellucida* este distrusă. La unele specii de mamifere, blastociştii pot rămîne în acest stadiu timp de săptămîni sau luni înainte de implantare şi să-şi continue creşterea. Blastociştii intrauterini cei mai precoce care au fost observaţi la om şi maimuţă erau în vîrstă de aproximativ 7 zile, şi erau probabil încă liberi în uter. Procesul de fixare (implantaţie) este iniţiat de blastocist. Pornind de la acesta, trofoblastul extraembrionar creşte şi invadează endometrul. Celulele blastocistului în dezvoltare şi ale membranei deciduale uterine contribuie la formarea placentei. La unele animale, stimulul mecanic al unui corp străin, altul decît ovulul, sau iritarea stratului intern al uterului pot declanşa un răspuns al endometrului progestativ avînd ca rezultat producerea de formaţiuni deciduomatoase (componenţii materni ai placentei). Nu s-au putut efectua observaţii similare la om; aici porţiunea maternă a placentei s-a format numai în contact cu trofoblastul în dezvoltare.

Embrionul implantat are un efect determinant asupra organismului matern. Corpul galben îşi extinde perioada sa de activitate endocrină pînă la aproximativ o lună. Stratul uterin interior nu suferă obişnuita involuţie menstruală. Estrogenul este produs în cantităţi mari consecutiv implantaţiei, iar gonadotrofina se excretă în cantităţi atît de mari încît, în momentul cînd perioada menstruală aşteptată este omisă, se excretă destulă gonadotrofină pentru a da un test pozitiv de sarcină [24, 36].

Aschheim şi Zondek [8] au descoperit cantităţi mari de hormon gonadotrofic în urina femeilor gravide (hormon asemănător hormonului hipofizar anterior, APL; hormon urinar de sarcină, PU; sau prolan) şi au sugerat ca decelarea lui să constituie un test de sarcină. În acest test se injectează 2 ml de urină sau un precipitat alcoolic de urină la şoareci (sau şobolani) femele nemature. Animalele sînt sacrificate la 4 zile (100 ore) după prima din cele 6 injecţii, care se administrează în timpul primelor 2 zile, şi li se examinează ovarele. Creşterea în greutate a ovarelor, cu formare de foliculi mari şi de corpi galbeni, unii din ei putînd prezenta pete hemoragice (puncte de sînge), constituie un răspuns pozitiv. Ulterior, Friedman a descoperit că o singură injecţie intravenoasă de urină de gravidă provoacă ovulaţia la iepurii-femele tinere sau izolate [33]. Foliculii rupţi pot fi decelaţi în timp de 24 de ore după injecţie. Este necesar ca iepuroaicele să fie izolate, întrucît ele prezintă ovulaţie la împerechere sau chiar numai la mişcările de împerechere a altor femele prezente. Ovulaţia se produce în aproximativ 10 ore după împerechere, sau după injectarea de gonadotrofină, sau de hormon urinar de sarcină la această specie. Testele Aschheim-Zondek şi Friedman au devenit procedee diagnostice de rutină. Răspunsuri fals pozitive se obţin cu urina bolnavelor cu anumite tumori geni-

tale, printre care corioepitelioamele, care conţin ţesut asemănător celui ce produce gonadotrofina în placenta normală. Reacţii fals negative se produc rar sau de loc. Un alt tip de test de sarcină se bazează pe capacitatea gonadotrofinei din urina unei gravide de a provoca, atunci cînd este injectată la broaşte sau broaşte rîioase mascule, eliberarea de spermatozoizi care pot fi apoi decelaţi în urina recoltată din cloaca animalului-test. Dacă se injectează intravenos urină de gravidă la şobolanul adult femelă, ovarele vor prezenta o hiperemie netă după 2 ore.

După prima lună de sarcină, ovarele pot fi extirpate, iar sarcina continuă spre împlinirea termenului în bune condiţii la om şi la maimuţe [40, 54]. Placenta preia funcţia endocrină a ovarelor. S-a extirpat hipofiza de la

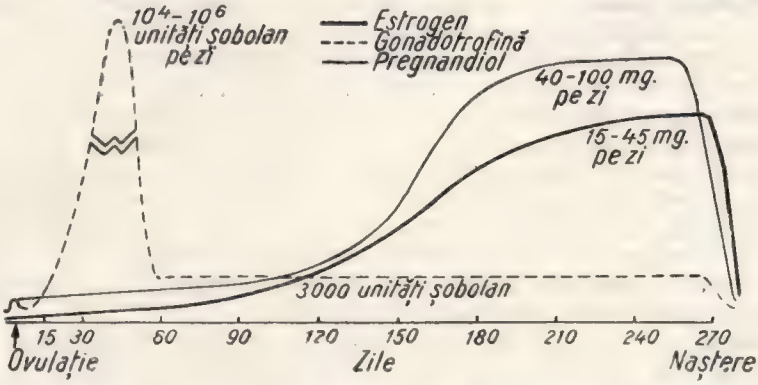


Fig. 606. — Prezentarea diagramatică a excreţiei urinare de estrogen, pregnandiol şi gonadotrofine în timpul sarcinii. Cînd excreţia gonadotrofinei este maximă, se elimină zilnic peste 100 000 u. şobolan; de asemenea se excretă zilnic 60—100 mg de pregnandiol şi 15—45 mg de estrogeni în perioada de debit maxim. Cea mai mare parte din estrogeni este estriolul, care este mult mai puţin activ din punct de vedere biologic decît estrona sau estradiolul, astfel încît tehnica de control biologic nu va pune în evidenţă cantităţi atît de mari. Din cantitatea totală, 1—3 mg pot fi estronă.

animalele anumitor specii în timpul ultimei părţi a primei jumătăţi a graviditătii iar sarcina a continuat într-un mod normal.

În timpul graviditătii se excretă mari cantităţi de estrogeni, pregnandiol şi gonadotrofină (fig. 606). Maximum de excreţie de gonadotrofină se produce aproximativ a 45-a — a 50-a zi sau aproximativ o lună după prima menstruaţie omisă; se pot excreta zilnic peste 100 000 unităţi-şobolan [24]. Pregnandiolul şi estrogenii se excretă în cantităţi din ce în ce mai mari pe măsură ce sarcina înaintează, excreţia tinzînd să fie maximă cu cîteva zile înainte de naştere [73]. Într-una din cercetări, nivelurile plasmei la sfîrşitul sarcinii umane au fost de 2,6—10,3 μg/100 ml pentru estronă, 1,2—2,9 μg/100 ml pentru 17 β-estradiol şi de 4,3—17,5 μg/100 ml pentru estriol [62].

Nivelurile sanguine ale progesteronului şi ale altor progestine sînt relativ scăzute în timpul graviditătii la femei şi maimuţe [29, 87, 88]; deoarece pregnandiolul este un metabolit al progesteronului şi deoarece excreţia pregnandiolului creşte permanent în timpul sarcinii, pare verosimil ca secreţia progesteronului să crească de asemenea în acest timp, însă cea mai

mare parte a hormonului este prompt metabolizată în compuşi inactivi. Totuşi nu s-au făcut decît prea puţine determinări ale gradului de secreţie a hormonilor steroizi sexuali. Marile cantităţi de gonadotrofină au evident un efect de stimulare asupra ovarului; există unele dovezi că gonadotrofina poate ajuta la menţinerea funcţiei corpilor galbeni în prima parte a sarcinii. Gradul excreţiei gonadotrofinei variază în mod individual.

În timpul graviditătii, creşterea foliculară şi ovulaţia sînt inhibate. Uterul creşte ca mărime pentru a corespunde embrionului şi fătului; atît numărul, cît şi mărimea celulelor muşchilor netezi cresc. Atît distensia, cît şi mediul endocrin stimulează creşterea muşchiului uterin [64].

Fiziologia placentei. Placenta deserveşte două funcţiuni principale: a) ea este un organ de schimburi între mamă şi embrion sau făt; b) ea este o glandă endocrină care produce secreţii interne pentru a menţine un mediu compatibil pentru cele două organisme în strînsă legătură.

În momentul fecundaţiei, ovulul de mamifere conţine o cantitate mică de substanţă nutritivă în citoplasma sa, cantitate ce asigură numai o creştere foarte limitată. Secreţiile uterine pot susţine creşterea embrionară pentru o scurtă perioadă de timp — desigur acest lucru trebuie să aibă loc la opossum ale cărui ovule nu se implantează niciodată — însă cea mai mare cantitate de substanţă nutritivă este primită la om prin contactul direct al porţiunii fetale a placentei cu sîngele matern. Schimbul de gaze prin placentă nu este luat în consideraţie.

Ca glandă endocrină, placenta produce estrogeni, progestine şi gonadotrofină [88]. Toţi aceşti hormoni au fost obţinuţi prin extragerea din ţesutul placentar; ei sînt mai abundenţi în porţiunea fetală, trofoblastul corionic, decît în decidua. Probabil că straturile sinciţiale (periferice) ale trofoblastului participă la producerea hormonilor steroizi, iar citotrofoblastul (straturile mai profunde) produce gonadotrofinele [86]. Studiile histochimice sugerează prezenţa steroizilor în protoplasma sinciţiului (sintrofoblast). Ţesuturile placentare umane crescute în culturi produc gonadotrofină, care poate fi testată biologic la şoarecii nematuri; culturile conţin în proporţie mare celule Langhans ale citotrofoblastului [47]. De asemenea cantitatea de gonadotrofină produsă de placenta intactă tinde să fie paralelă cu cantitatea din citotrofoblast, care este maximă la începutul sarcinii şi descreşte spre sfîrşitul ei. Unele experienţe au arătat că şi placenta produce hormon lactogen şi hormon de creştere.

Placenta pare să aibă o durată de viaţă definită. Dacă feţii de maimuţă sau şoarece sînt distruşi *in utero* fără dezlipirea placentei, aceasta din urmă va persista, pentru a fi expulzată în momentul naşterii normale. În asemenea condiţii, placentele continuă să producă hormoni în mod foarte asemănător ca în timpul graviditătii normale, după cum reiese din greutatea animalului-gazdă, din dezvoltarea glandelor mamare şi din structura epiteliului vaginal.

Influenţa hormonilor materni asupra embrionului şi fătului. Marile cantităţi de hormoni gonadotrofici şi steroizi circulanţi nu sînt fără efect asupra fătului intrauterin al unor specii. Ovarele pot fi stimulate în anumită măsură; la specia umană, uterul, vaginul, prostata şi uneori glandele mamare ale nou-născutului sînt hipertrofiate sau stimulate, probabil prin nivelele ridicate de estrogeni. Naşterea este urmată de involuţia lor rapidă [31]. Se observă uneori menstruaţie la cîteva zile după naştere şi ea

este atribuită încetării influenței hormonilor materni. Cantități mari de estrogeni, injectate la rozătoare gravide, au provocat dezvoltarea anormală a organelor genitale accesorii ale fetilor, deși androgenii au determinat modificări genitale mult mai izbitoare cînd s-au administrat în mod similar, nu numai la rozătoare gravide, ci și la maimuțe. Este posibil ca nivelurile ridicate de estrogeni din timpul sarcinii să poată influența embrionii masculi în așa fel încît să rezulte pseudohermafrodiți masculi, care nu sînt rari în populația umană [12].

Mecanismul nașterii. La specia umană, graviditatea durează aproximativ 9 luni sau 10 luni lunare. Fiecare specie are o perioadă de gestație caracteristică, deși ușoare variații ale duratei sînt obișnuite. S-a sugerat că perioada de gestație reprezintă un multiplu al ciclului estral sau menstrual — de exemplu, la specia umană este egală cu 10 cicluri menstruale. Cauza terminării graviditătii normale nu se cunoaște, deși s-au efectuat unele experiențe pentru a clarifica această problemă. La multe specii extirparea corpilor galbeni face ca sarcina să se sfîrșească, totuși, la specia umană acest lucru nu este exact. Administrarea de progesteron sau producerea experimentală a unui nou grup de corpi galbeni funcționali prin injectarea de gonadotrofine în timpul ultimei părți a gestației, poate împiedica sau întîrzia nașterea la animalele de laborator [42]. În asemenea condiții, puiul continuă să crească și poate să atingă dimensiuni suficient de mari pentru a rupe uterul sau poate să moară *in utero* la cîteva zile după data cînd ar fi trebuit să aibă loc nașterea. Instalarea travaliului la unele animale de laborator poate să rezulte din scăderea nivelului circulant de progesteron, dar în mod evident nu este cazul la specia umană, la care s-a arătat că hormonul este absent sau este prezent în concentrații foarte mici în timpul sarcinii [13, 29, 88].

Excreția de estrogeni, ca și cea de pregnandiol, tinde să fie maximă în timpul unei perioade de 8—10 zile înainte de naștere și descrește după aceea, însă fluctuațiile și variațiile zilnice largi la diferiți indivizi împiedică orice apreciere a apropierii nașterii pe baza unor asemenea date. Unii cercetători au observat o creștere a excreției urinare de estrogeni liberi în contrast cu estrogenii conjugați, fenomen ce precede imediat nașterea, și au presupus că prezența unui estrogen liber mai activ ar putea fi cauza creșterii excitabilității spontane a uterului gravid și deci terminarea gestației. Experiențe mai recente au arătat, totuși, că se pot administra doze enorme de estrogeni fără a modifica evoluția graviditătii la maimuțe și la om [66].

Efectul substanței ocitocice a lobului posterior al hipofizei asupra contracțiilor uterine a sugerat că secreția mărită a acestui hormon ar putea fi cauza nașterii, iar observațiile arată că poate exista o eliberare neobișnuită de substanță ocitocică spre sfîrșitul sarcinii. Nașterea s-a produs la animale de diferite specii după ce s-a extirpat glanda hipofiză, inclusiv lobul posterior. În momentul de față nu avem dovezi ale participării hormonilor din lobul posterior al hipofizei la procesul nașterii [76].

Nașterea are loc ca o consecință a contracțiilor mai mult sau mai puțin periodice ale mușchilor uterini. Independența activității musculare uterine față de inervația extrinsecă a fost arătată prin observațiile asupra nașterii la animalele la care măduva spinării a fost secționată sau la care s-a practicat ablația completă a lanțului simpatic [64]. Totuși inervația ex-

trinsecă poate acţiona asupra uterului la om, deoarece perturbările emotive pot provoca naşterea prematură. Se presupune că stimulul suptului măreşte contracţia uterului în lehuzie.

Mecanismul transportului de spermatozoizi

Spermatozoizii sînt depuşi în vagin în momentul copulaţiei şi trebuie să se deplaseze sau să fie transportaţi prin colul uterin, fundul uterului şi trompe pentru a ajunge la un ovul şi a-l fecunda. La anumite specii, spermatozoizii apar în uter imediat după împerechere, dar mijloacele deplasării lor rapide prin col nu sînt clarificate. Calitatea mucusului secretat de glandele cervicale variază în timpul ciclului menstrual, mucusul fiind mult mai subţire aproape de momentul ovulaţiei. Secreţiile cervicale mai puţin vîscoase înlesnesc probabil transportul de spermatozoizi prin canalul cervical. Transportul spermatozoizilor în uter este facilitat de contracţiile uterine. Transportul prin trompele uterine este probabil asigurat de şirurile de cili ce se mişcă în sens ascendent (deşi un număr şi mai mare de cili se mişcă înspre uter pentru a ajuta la transportarea ovulului în sens descendent), de contracţiile tubare antiperistaltice, sau de o tendinţă a spermatozoizilor de a înota împotriva curentului creat de către cilii ce vibrează în jos şi, prin urmare, de a se orienta ei înşişi în sus spre trompe printr-o adevărată autopropulsie. Dacă se plasează simultan în vagin, în colul uterin sau în uter, spermatozoizi de la 2 specii sau spermatozoizi şi o substanţă lipsită de motilitate, spermatozoizii nu ating aceleaşi nivele ale tractului genital în acelaşi moment, indicînd că, atît motilitatea intrinsecă a spermatozoizilor, cît şi factorii uterini participă la transportul spermatozoizilor. În afară de faptul că permite trecerea spermatozoizilor, mucusul cervical trebuie să împiedice trecerea florei bacteriene vaginale în uterul în mod obişnuit aseptic.

Cîteva acţiuni suplimentare ale hormonilor sexuali feminini

S-au efectuat multe experienţe pentru a determina dacă estrogenii care provoacă creşterea şi dezvoltarea normală a ţesuturilor genitale pot să declanşeze şi creşterea lor nelimitată sau malignă [34]. La şoarecii cărora li s-a administrat estrogeni se pot produce tumori mamare, tumori ale colului uterin, hipofizare, testiculare sau limfoide. Pe lîngă influenţele endocrine sînt necesare sensibilităţi sau influenţe speciale moştenite, transmise de la mamă la urmaş, pentru ca să se poată dezvolta tumorile anumitor organe ; estrogenii nu provoacă tumori mamare la şoarecii din orice tulpini. Anumite hiperplazii benigne ca fibroamele uterine sau hiperplaziile chistice ale endometrului se asociază cu manifestări de perturbări hormonale la om şi pot fi provocate prin estrogeni la unele animale de experienţă. Acţiunea cancerigenă sau tumorigenă a diverşilor estrogeni este proporţională cu activitatea lor estrogenică, estrogenii cei mai activi fiind mai eficienţi decît cei care necesită doze mai mari pentru răspunsuri minime.

Nivelul calciului seric şi al lipidelor serice creşte la păsări atunci cînd se formează ouăle. Modificări similare se produc la păsări cînd se

injectează estrogeni; pot rezulta nivele foarte ridicate de calciu seric şi lipide serice. În plus, în măduva osoasă apar trabecule osoase, mărind masa osoasă. În oasele şoarecilor trataţi cu estrogeni se produce o osificare extremă endostală iar rezistenţa la fracturare a femurului este mărită. Balanţa negativă a calciului la unele femei cu osteoporoză consecutivă menopauzei devine pozitivă, cînd se administrează estrogeni, iar simptomele se ameliorează.

Estrogenii determină o separare a oaselor pubiene la nivelul simfizei la animale din anumite specii, mărind în acest mod şi canalul obstetrical. La cobai, naşterea este precedată de o relaxare pubiană care poate fi reprodusă la animale nulipare cu estrogeni şi cu un hormon distinct, *relaxina*. Relaxarea articulaţiei sacroiliace, şi a simfizei pubiene în timpul sarcinii la unele femei rezultă probabil din acţiunea hormonilor ovarieni [4].

Inactivarea hormonilor sexuali

Dacă se injectează estrogeni la om, numai o mică porţiune din hormonul iniţial poate fi decelată în urină. Cea mai mare parte din hormoni se distruge sau este inactivată în corp. Ficatul este un sediu activ de distrugere a hormonilor. La animalele de experienţă, estrogenii sînt de obicei mai eficienţi, dacă se injectează subcutanat decît dacă sînt amplasaţi în cavitatea peritoneală sau în splină; hormonii din sediile abdominale sînt absorbiţi şi transportaţi de sistemul venos portal la ficat. Incubarea *in vitro* a estrogenilor împreună cu secţiuni fine de ficat de la anumite animale are ca rezultat distrugerea rapidă a hormonului. Bărbaţii sau femeile cu afecţiuni hepatice grave pot să prezinte răspunsuri hiperestrogene, declanşate evident de hormonii endogeni, care nu sînt destul de rapid distruşi pentru a preveni acumularea lor peste nivelul liminar.

S-a presupus că în ţesutul hepatic şi în alte ţesuturi care distrug estrogenii ar putea să fie prezentă o „estrinază". Şi tirozinaza inactivează estrogenii *in vitro* — aşa cum este cazul cu enzimele neidentificate din sîngele anumitor specii. Produşii finali ai acestor reacţii nu se cunosc. Activitatea estradiolului şi a estronei este redusă în anumite condiţii prin transformarea în estriol, ceva mai puţin activ şi care se excretă ca estrogen hidrosolubil conjugat. Concepţia curentă despre transformarea hormonală reciprocă este următoarea: estradiol $\rightleftarrows$ estronă $\rightarrow$ estriol.

Estrogenii pot fi transformaţi în izomeri sau metaboliţi mai puţin activi sau inactivi. Inactivarea implică o conjugare [21, 61]. Incubarea de estrogeni cu fragmente de rinichi şi perfuzarea rinichilor *in vitro* cu estrogeni are ca rezultat inactivarea unei părţi de hormon.

Conţinutul în progestină al sîngelui din vena renală a iepurilor şi maimuţelor, aşa cum a fost determinat prin bioanaliză, este mai mic decît cel din sîngele lor arterial renal [30]. Progesteronul se transformă în parte în pregnandiol inactiv, excretat prin urină ca glucuronat sodic de pregnandiol. Alţi metaboliţi sînt pregnanolona, de asemenea inactivă şi Δ^4-3-cetopregnena-20-α-ol şi Δ^4-3-cetopregnena-20-β-ol, care sînt active. Echivalentul unei cantităţi ceva mai mici decît 1/2 din progesteronul injectat este recuperat de obicei ca metaboliţi în cele mai bune condiţii. Ficatul poate inactiva progesteronul prin legarea acestuia într-un anumit mod de o proteină.

S-a pus în discuţie dacă hormonii sînt utilizaţi în reacţiile pe care ei le determină sau dacă ei acţionează în sensul unor catalizori. Nu există dovezi că hormonii sînt utilizaţi în răspunsurile pe care ei le declanşează. Estrogenii ar putea fi foarte bine consideraţi ca stimulatori ai creşterii ţesuturilor genitale *in vivo* în toate stadiile, începînd din ultima perioadă a vieţii fetale pînă la moarte. Ei nu sînt eficienţi în stimularea creşterii *in vitro* a ţesuturilor. Cu toate că şi progesteronul stimulează creşterea anumitor ţesuturi genitale, cînd este administrat în cantităţi mari, el este mai intim implicat în diferenţierea tisulară, în stimularea ţesuturilor în vederea activităţii secretoare, aşa cum se observă în endometrul progestativ şi în acumularea de glicogen în mucoasa vaginală. Totuşi, aceste generalizări nu sînt aplicabile în toate cazurile; de exemplu, creşterea placentei materne depinde de progesteron.

Fiziologia musculaturii uterine

Musculatura uterină (miometrul) a mamiferelor adulte active sexual este supusă unor contracţii ritmice spontane. S-au efectuat numeroase observaţii pe uterul intact sau pe preparatele de muşchi uterin izolat de la animale de experienţă, în special de la iepurii de casă. La majoritatea speciilor contracţiile spontane prezintă amplitudine şi frecvenţă maximă atunci cînd uterul se găseşte sub influenţa estrogenilor; în timpul stadiului progestativ, miometrul este relativ liniştit. Pituitrina, un principiu activ obţinut din hipofiza posterioară, măreşte tonusul şi intensitatea contracţiilor muşchiului uterin al iepurilor trataţi cu estrogeni, dar nu prezintă acest efect cînd progesteronul acţionează asupra uterului. La animalele din majoritatea celorlalte specii, pituitrina declanşează aceste contracţii în toate stadiile ciclului. Inervaţia extrinsecă a uterului nu alterează modificările umorale ale excitabilităţii spontane; uterul transplantat denervat răspunde ca şi uterul intact la agenţii hormonali [64]. Pe de altă parte, excitarea exclusivă a nervului presacrat provoacă de asemenea contracţia uterului intact la femeia negravidă [14].

Variaţiile contractilităţii spontane a miometrului uman se produc şi în diferitele faze ale ciclului menstrual. Există oarecare deosebiri de păreri printre numeroşii cercetători care au studiat această problemă. În timpul stadiului de preovulaţie, uterul suferă mici contracţii ritmice cu o frecvenţă relativ rapidă; în stadiul progestativ, contracţiile sînt mai neregulate, de amplitudine mai mare şi se produc de obicei cu o frecvenţă mult mai lentă. S-au descris modificări evidente ale tipului contractilităţii din cele 48 de ore după ovulaţie. În toate stadiile ciclului, pituitrina măreşte de obicei tonusul uterin şi amplitudinea contracţiilor, deşi modificările pot fi uşoare. Pituitrina îşi exercită efectul maxim asupra uterului femeilor din ultimul stadiu premenstrual. În timpul ciclurilor anovulare, contracţiile miometrice sînt de tip preovulator, aşa cum este de aşteptat în absenţa corpului galben funcţional [43]. Uterul femelelor castrate are o motilitate spontană redusă sau nulă (fig. 607). *In vitro*, fîşiile de miometru de iepure prezintă fenomenul de contracţie „în trepte"; estrogenul şi progesteronul au efecte mai puternice dar antagoniste asupra acestui fenomen [18].

Dureri premenstruale sau dismenoree pot fi provocate de ischemia uterină asociată cu contracţii accentuate ale miometrului. Progesteronul,

administrat la femei cu contracţii uterine dureroase în *post partum*, uşurează durerea, deşi fără a inhiba contracţiile. Încordarea emotivă poate să mărească activitatea miometrului în timpul fazei premenstruale. Uterul gravid uman are un tip fundamental de contracţie ritmică; în timpul travaliului, frecvenţa şi intensitatea contracţiilor creşte, ca şi tonusul uterin. Durerea nu apare, pînă cînd nu se produce destinderea colului uterin [5].

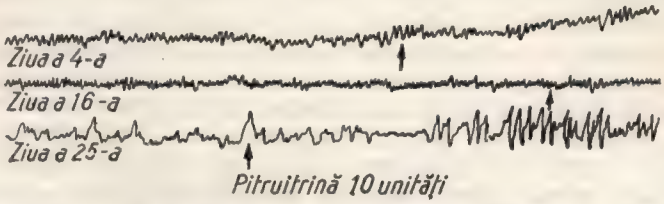


Fig. 607. — Înregistrarea contracţiilor uterine ale unei femei în vîrstă de 25 ani, obţinute prin utilizarea unui balon intrauterin. În punctele indicate prin săgeţi, s-au injectat cîte 10 unităţi de pituitrină. În urina bolnavei nu a apărut pregnandiol pînă la aproximativ a 18-a zi a ciclului, astfel că primele două înregistrări s-au făcut în timpul fazelor dinaintea ovulaţiei. Biopsiile efectuate în ziua a 28-a a ciclului au evidenţiat un endometru de tip secretor. (După Henry şi Browne, *Amer. J. Obstet. Gynec*,. 1943, *45*: 927—949).

Contracţiile uterine se determină la femeie de obicei prin introducerea unui balon mic cu pereţi subţiri prin col în cavitatea uterină şi umplînd apoi balonul şi tubul care face legătura între balon şi un aparat adecvat de înregistrare cu apă la o presiune de 10—40 mm Hg. Volumul cavităţii uterine variază în raport cu stadiul ciclului, tinzînd să fie maximum în timpul stadiului progestativ. Dacă cantitatea de lichid din balon este mare, aşa cum s-ar putea prea bine să fie cazul la uterul izotonic destins în timpul stadiului progestativ în contrast cu stadiul de preovulaţie, o contracţie mică ar putea deplasa o cantitate mai mare de lichid şi să se înregistreze ca o contracţie mai puternică. S-au incriminat neregularităţile tehnice pentru a explica unele diferenţe dintre observaţiile făcute de diverşi cercetători.

Contracţiile uterine la animalele de experienţă pot fi studiate printr-o tehnică similară, prin observarea directă a uterului după laparotomie, sau prin „ferestrele abdominale", sau prin studiile *in vitro* pe uter sau pe fîşii de musculatură uterină.

Mai recent, contracţiile uterului uman gravid au fost studiate prin trecerea unui cateter fin, rigid, prin peretele abdominal anterior în punga amniotică. Apoi s-au înregistrat creşterile lichidului amniotic în timpul contracţiilor uterine. În mod similar s-au implantat în diferite regiuni ale muşchiului uterin cîteva baloane foarte mici, umplute cu apă, ataşate la vîrful unor catetere, măsurîndu-se contracţiile locale la aceste niveluri. În timpul graviditătii, se produc în mod ritmic şi fără o secvenţă regulată contracţii uşoare, lente. Femeia gravidă nu are cunoştinţă de ele. Ele favorizează întoarcerea sîngelui venos. Se produc şi contracţii mai puternice, precis decelabile, care cuprind întreg uterul, dar sînt rare pînă la sfîrşitul sarcinii, cînd ele devin obişnuite (contracţiile Braxton-Hicks). În cele din urmă, încep contracţiile mai mari de travaliu net, înlocuind mişcările precedente localizate. Contracţiile de travaliu încep de obicei la fundul uterului şi difuzează rapid înspre col. Contracţiile uterine sînt declanşate de doi centri de comandă, cîte unul lîngă fiecare joncţiune uterotubară [6, 7].

Aportul sanguin la uter creşte în timpul graviditătii. La femei, acest organ primeşte sînge matern în proporţia de 750 ml/min. în ultima lună a sarcinii; 4/5 din această cantitate trec prin placentă [11].

Fiziologia vaginului

Transformarea profundă şi rapidă a epiteliului vaginal la şobolani şi şoareci a fost menţionată în legătură cu bioanaliza estrogenilor. La aceste specii, proliferarea rapidă a celulelor din profunzime poate avea ca rezultat înlocuirea totală a epiteliului vaginal în timp de 3 zile. Administrarea de estrogeni poate transforma un epiteliu vaginal gros de numai 2 sau 3 straturi celulare de la şoarecele sau şobolanul castrat, într-o structură stratificată, groasă, ale cărei straturi externe sînt formate din celule keratinizate. În acelaşi timp, numeroasele leucocite polimorfonucleare caracteristice pentru peretele vaginal şi vaginul diestral dispar [4].

Modificări marcate ale structurii vaginale se produc şi la om. La naştere, epiteliul vaginal este gros, ca răspuns la conţinutul ridicat de estrogeni al mediului intrauterin [31]. În timp de cîteva zile însă, epiteliul vaginal devine subţire şi rămîne astfel pînă la pubertate. În timpul ciclurilor menstruale au loc modificări epiteliale periodice ce pot fi decelate prin examinarea frotiurilor de conţinut vaginal. Modificările nu pot fi decelate atît de uşor, sau în multe cazuri atît de precis, ca la rozătoare. În perioada de la mijlocul fazei intermenstruale, frotiurile conţin puţine leucocite şi numeroase celule izolate keratinizate sau parţial keratinizate, cu nuclei picnotici foarte mici ; pH vaginal este scăzut, iar conţinutul în glicogen al celulelor este ridicat. În timpul stadiului progestativ, celulele parţial keratinizate apar în grămezi, celulele epiteliate nekeratinizate devin mai numeroase, iar leucocitele şi bacteriile sînt abundente. Unii cercetători consideră frotiurile vaginale de la om ca fiind suficient de distincte pentru a permite aprecierea tratamentului adecvat. Estrogenii administraţi după menopauză vor provoca un tip de mucoasă vaginală caracteristic pentru perioada intermenstruală mijlocie. Adaosul de progesteron va transforma epiteliul keratinizat într-unul similar celui observat în timpul stadiului premenstrual normal [59].

Prezenţa glicogenului în celulele epiteliale vaginale se datoreşte acţiunii estrogenilor şi progesteronului. Nu se cunoaşte funcţia glicogenului intracelular, deşi s-a emis ipoteza că el ar fi responsabil pentru aciditatea ridicată a secreţiilor vaginale. Conţinutul în glicogen este maxim în perioada premenstruală, iar pH este minimum în faza de mijloc a ciclului ; secreţiile cervicale alcaline pot reduce aciditatea în timpul ultimei părţi a ciclului.

Dezvoltarea şi funcţia glandelor mamare

Laptele este necesar pentru nutriţia *post partum* a puilor majorităţii speciilor în timpul perioadei de adaptare la viaţa extrauterină. Mecanismele care reglează şi sincronizează dezvoltarea şi funcţia mamelelor cu funcţia sexuală şi cu funcţia de reproducere sînt caracteristice pentru mamifere şi pot fi considerate ca o achiziţie filogenetică comparativ recentă. Este deci de aşteptat ca mecanismele fiziologice de reglare a creşterii şi funcţiei glandelor mamare să se deosebească de cele ale altor organe accesorii feminine.

Dezvoltarea normală. Mamelele sînt glande cutanate modificate, care se formează iniţial în timpul vieţii embrionare şi care suferă frecvent o dezvoltare considerabilă în timpul ultimului stadiu fetal, probabil sub influenţa hormonilor circulanţi produşi în placentă. Influenţele intrauterine, eliminate

la naştere, pot fi responsabile de dilatarea chistică a mamelelor cu un lichid seros numit „lapte de vrăjitoare" * După naştere şi după hipertrofia postnatală precoce, mamelele devin foarte mici şi persistă în acest stadiu pînă la instalarea pubertăţii. O dată cu începerea activităţii ovariene, mamelele se hipertrofiază, şi atît stroma, cît şi parenchimul cresc cantitativ. După menarhă, mamelele cresc în continuare, probabil în cicluri ce merg paralel cu ciclurile menstruale. Creşterea ciclică a mamelelor se produce în timpul ciclurilor estrale ale mamiferelor tinere din unele specii [79]. Glandele mamare din perioada prepubertară sînt formate din canale rudimentare care se întind numai pe o distanţă scurtă sub zonele aplatizate ale mamelonului. În timpul pubertăţii şi adolescenţei, canalele cresc prin proliferare apicală iar numărul canalelor ramificate creşte pînă ce se formează o glandă tubulară complexă. Este probabil că unii acini se dezvoltă şi în timpul ciclurilor menstruale. Totuşi, numărul mai mare de acini mamari se dezvoltă în timpul sarcinii, probabil în timpul primei părţi a sarcinii, transformînd mamela într-o glandă compusă acino-tubulară. Deşi glanda poate fi din punct de vedere morfologic completă pentru un anumit tip în cursul ultimei părţi a gestaţiei, în mod obişnuit lactaţia nu se produce decît după naştere. Dacă mamelele sînt supte iar colostrul şi laptele acumulat sînt îndepărtate, glanda poate funcţiona un anumit timp — în unele cazuri perioade de cîţiva ani. În cele din urmă, glandele regresează, iar acinii suferă o resorbţie intensă, lăsînd iar locul unei structuri glandulare tubulare compuse. După menopauză persistă numai canale mai largi situate într-o stromă abundentă fibrolipoidă.

La om, lactaţia în afara celei consecutive sarcinii este rară. Tumorile cu celule acidofile ale hipofizei sînt însoţite de acromegalie ; în timpul stadiilor precoce ale acestei boli se produce frecvent o lactaţie spontană.

Studii experimentale. S-au efectuat comparativ puţine observaţii privind influenţa hormonilor asupra mamelelor umane. Femeile cu hipogonadism sau după menopauză prezintă o oarecare hipertrofie a sînilor consecutivă utilizării locale sau de sistem a estrogenilor. În acelaşi timp se produce o senzaţie de plenitudine şi hipersensibilitate a sînilor. Se presupune că, în aceste condiţii, se produce o creştere a ţesuturilor parenchimatoase.

Administrarea de estrogeni este urmată de grade variabile de dezvoltare a glandei mamare la diverse specii. La maimuţele şi cobaii nematuri castraţi, de exemplu, estrogenii provoacă dezvoltarea completă a glandelor mamare într-un grad ce se apropie de cel observat în sarcină [35]. Pe de altă parte, la cîine, estrogenii singuri provoacă o creştere mică a glandelor mamare sau deloc [77]. Progesteronul singur produce fie creşterea canaliculelor, fie a acinilor, la diferite specii ; de obicei, după administrarea ambilor hormoni se produce o creştere mai rapidă şi mai amplă decît după administrarea numai a unuia din ei singur. Dezvoltarea mamară ajunge în mod normal completă numai în timpul graviditătii şi pseudograviditătii, perioade cînd se secretă atît estrogenii, cît şi progesteronul.

Hipofizectomia inhibează intens sau împiedică răspunsul creşterii mamare la estrogeni şi progesteron (excepţie la şoareci). Hormonul lactogen şi alte preparate proteinice din hipofiză asigură cel puţin un tratament parţial de substituţie [50, 55]. Administrarea de preparate din hipofiza anterioară de bovine este urmată de creşterea glandelor mamare la şoarecele mascul intact şi castrat, chiar dacă nu se administrează alt hormon [78]. Pare să fie necesar

* În original : „witch's milk" *(N. trad.)*.

un anumit factor hipofizar pentru creşterea glandelor mamare; din acest punct de vedere, mamelele se deosebesc de alte ţesuturi genitale accesorii ca vaginul şi uterul, care răspund la steroizii ovarieni în absenţa hipofizei. Mecanismul dezvoltării mamelelor este şi mai complicat, dacă se caută o explicaţie pentru proliferarea unilaterală a ţesutului mamar subiacent după aplicarea cutanată a estrogenilor în cantităţi prea mici pentru a declanşa efecte de sistem. Dacă estrogenii acţionează asupra glandelor mamare în mod indirect prin hipofiză, asemenea reacţii nu sînt de aşteptat; toate glandele ar fi stimulate. Totuşi estrogenii pot acţiona direct asupra ţesutului mamar subiacent la animalele intacte, dar nu şi la cele hipofizectomizate. Trebuie efectuate cercetări în continuare asupra mai multor specii înainte de a cunoaşte bine stimularea endocrină a creşterii glandelor mamare. Ar putea exista un hormon hipofizar specific sau, poate, debilitatea generală a animalelor hipofizectomizate este cauza limitării creşterii glandelor mamare.

Lactaţia. Deşi mamelele cresc atunci cînd se administrează estrogeni la animale intacte, este necesar un hormon hipofizar pentru a stimula secreţia mamară. Hormonul lactogen provoacă lactaţia, cînd se injectează la animale cu glande mamare complet dezvoltate. Celulele cubice sau pavimentoase ale acinilor şi tubii extrem de mici cresc în înălţime, produc şi excretă laptele care destinde glandele. Lactaţia normală încetează imediat cînd se extirpă hipofiza, dar se menţine dacă se administrează hormon adrenotrofic sau hormon lactogen şi extracte corticosuprarenale. Menţinerea funcţiei suprarenale aproximativ normale sau a unui aport adecvat de hormoni exogeni corticosuprarenali este necesară înainte ca lactaţia să poată fi menţinută la animalele hipofizectomizate. La majoritatea speciilor studiate atît instalarea, cît şi menţinerea lactaţiei necesită lactogen. Cantitatea de lapte secretat în perioada cînd lactaţia este la maximum, nu mai poate fi mărită prin lactogen, dar, în timpul fazei de declin a secreţiei de lapte, producţia de lapte poate fi crescută prin administrarea acestui hormon la capre şi vaci. Lactogenul a fost utilizat clinic în încercările de a mări producţia de lapte la femeile care alăptează, dar rezultatele nu au fost convingătoare. Este probabil că deficienţele în producerea laptelui sînt cauzate de obicei de alţi factori decît de lactogenul insuficient.

Activitatea lactogenă a extractelor hipofizare a fost arătată pentru prima oară de Stricker şi Grüter în 1928 şi a fost confirmată de mulţi alţi cercetători. Riddle [65] a observat că hormonul hipofizar care determină creşterea glandei guşii porumbelului (pentru producerea „laptelui de porumbel") a fost identic cu cel ce stimulează lactaţia. Stimularea creşterii glandei guşii porumbelului constituie baza unei bioanalize a lactogenului. Controlul biologic a înlesnit izolarea chimică a lactogenului de către White şi colab., care au preparat primul hormon hipofizar obţinut în stare pură. O unitate internaţională este egală cu 0,1 mg de hormon lactogen standard internaţional [52].

În mod normal, lactaţia începe cam în momentul naşterii sau la scurt timp după aceea [53]. Sincronizarea instalării lactaţiei cu naşterea a fost explicată prin ipoteza că estrogenii sau progesteronul ce s-au produs în timpul sarcinii inhibează eliberarea lactogenului de către hipofiză şi că eliminarea acestor hormoni, aşa cum se întîmplă la naştere, permite producerea de lactogen şi instalarea lactaţiei. În clinică, din motive care nu sînt clare, estrogenii pot fie să inhibeze, fie să stimuleze lactaţia. Estrogenii nu împiedică acţiunea lactogenului, dacă aceşti hormoni se administrează împreună, constatare care arată că hormonul steroid acţionează asupra hipo-

fizei, iar nu direct asupra glandelor mamare. Maimuțele cărora li s-au administrat estrogeni o lungă perioadă de timp încep să prezinte lactație [35]. În mod similar, caprele și căprioarele tinere, virgine, supuse la tratament prelungit cu estrogenul sintetic stilbestrol, încep să prezinte lactație și pot produce mari cantități de lapte. Estrogenii fac să crească conținutul în lactogen al glandei hipofize a șobolancelor nulipare sau a șobolanilor masculi; această acțiune este împiedicată prin administrarea simultană de progesteron. La vaci, cantitatea de lapte produsă este mărită pînă la 30%, iar cantitatea de substanțe solide din lapte poate fi mărită prin administrare de tiroxină sau tireoglobulină. În timpul lactației, cantitatea de hormon tireotrofic este mărită. Lactația poate să se producă la animalele tiroidectomizate, însă cantitatea de lapte este sub normal.

Dovezile cu privire la factorii endocrini care inițiază și mențin lactația sînt contradictorii. Diferențele de specie sînt importante. Deși s-au elaborat ipoteze care încearcă să împace toate constatările [27], este totuși necesară continuarea cercetărilor.

Extractele de hipofiză posterioară (pituitrina) stimulează eliminarea laptelui din mamele prin provocarea unei contracții a elementelor musculare sau contractile ale acinilor și canalelor. Substanța activă este probabil factorul ocitocic. Glandele din care s-a extras lapte în cantitatea ce poate fi obținută prin mijloace obișnuite pot produce cantități suplimentare, dacă se administrează pituitrină. Presiunea intramamară crescută consecutivă administrării de pituitrină poate fi prompt demonstrată prin cateterizarea canalelor primare.

La șobolanii în lactație, suptul stimulează mai mult producerea laptelui în glandele care nu au fost supuse suptului pentru o perioadă mai lungă, decît interzicerea sa, indicînd existența unui mecanism nervos în reglarea lactației. Glandele denervate prezintă lactație, dacă se permite sugerea unor mameloane inervate, dar lactația nu se produce dacă suptul are loc numai la mameloane denevrate. Stimulii declanșați de supt la șobolani trec prin rădăcinile dorsale ale măduvei spinării și de aceeași parte spre creier pe calea porțiunii anterioare a cordoanelor laterale [23, 70]. Este mai puțin cunoscut ce rol joacă stimulul alăptării în lactația animalelor altor specii [70].

BIBLIOGRAFIE

1. ALBRIGHT F., SMITH P. H. și FRASER R. — *Amer. J. med. Sci.*, 1942, *204* : 625.
2. ALLEN E. — *Contr. Embryol. Carneg. Instn.*, 1927, *19* : 1.
3. ALLEN E. și DOISY E. A. — *J. Amer. med. Ass.*, 1923, *81* : 819.
4. ALLEN E., HISAW F. L. și GARDNER W. U. — p. 452 din *Sex and internal secretions; a survey of recent research*, a 2-a ed. E. Allen, ed. Baltimore, Williams & Wilkins, 1939, XXXVI, 1 346 p.
5. ALVAREZ H. și CALDEYRO R. — *Surg. Gynec. Obstet.*, 1950, *91* : 1.
6. ALVAREZ H. și CALDEYRO-BARCIA R. — *Proc. first World Cong. Fert. Ster.*, 1953, *217*.
7. ALVAREZ H. și CALDEYRO-BARCIA R. — *Gynaecologia*, 1954, *138* : 190.
8. ASCHHEIM S. și ZONDEK B. — *Klin. Wschr.*, 1928, *7* : 1 404.
9. BARTELMEZ G. W. — *Amer. J. Obstet. Gynec.*, 1931, *21* : 623.
10. BLANDAU R. J. și YOUNG W. C. — *Amer. J. Anat.*, 1939, *64* : 303.
11. BROWNE J. C. M. — *Cold Spr. Harb. Symp. quant. Biol.*, 1954, *19* : 60.
12. BURROWS H. — *Biological actions of sex hormones*, a 2-a ed. Cambridge, Cambridge University Press, 1949, XIII, 615 p.

13. BUTT W. R., MORRIS PEGGY, MORRIS C. J. O. R. şi WILLIAMS D. C. — *Biochem. J.*, 1951, *49* : 434.
14. CALDEYRO-BARCIA R. şi ALVAREZ H. — *J. appl. Physiol.*, 1954, *6* : 556.
15. COHEN H. — cap. 4 din *The endocrinology of reproduction*, J. T. Velardo, ed. New York, Oxford University Press, 1958, VIII, 340 p.
16. CORNER G. W. — *Amer. J. Physiol.*, 1928, *86* : 74.
17. CORNER G. W. — *Harvey Lect.*, 1932—1933, *28* : 67.
18. CSAPO A. I. şi CORNER G. W. — *Endocrinology*, 1952, *51* : 378.
19. D'AMOUR F. E. — *J. Clin. Endocr.*, 1943, *3* : 41.
20. DEMPSEY E. W. şi BASSETT D. L. — *Endocrinology*, 1943, *33* : 384.
21. DODDS E. C., GOLDBERG L., LAWSON W. şi ROBINSON R. — *Nature* (Lond.), 1938, *142* : 34.
22. DOISY E. A. — *Biol. Symp.*, 1942, *9* : 21.
23. EAYRS J. T. şi BADDELEY R. M. — *J. Anat. (Lond.)*, 1956, *90* : 161.
24. EVANS H. M., KOHLS CLARA L. şi WONDER D. H. — *J. Amer. med. Ass.*, 1937, *108* : 287.
25. EVANS H. M., SIMPSON MIRIAM E., LYONS W. şi TURPEINEN KAISA — *Endocrinology*, 1941, *28* : 933.
26. FEVOLD H. L. — p. 966 din *Sex and internal secretions, a survey of recent research*, ed. a 2-a, E. Allen, ed Baltimore, Williams & Wilkins, 1939, XXXVI, 1 346 p.
27. FOLLEY S. J. — *The Physiology and biochemistry of lactation*, Springfield, Ill., Charles C. Thomas, 1956, VII, 153 p.
28. FORBES T. R. — *Amer. J. Obstet. Gynec.*, 1950, *60* : 180.
29. FORBES T. R. — *Endocrinology*, 1951, *49* : 218.
30. FORBES T. R., HOOKER C. W. şi PFEIFFER C. A. — *Endocrinology*, 1950, *47* : 83.
31. FRAENKEL L. şi PAPANICOLAOU G. N. — *Amer. J. Anat.*, 1938, *62* : 427.
32. FRAENKEL-CONRAT H., LI C. H., SIMPSON MIRIAM E. şi EVANS H. M. *Endocrinology*, 1940, *27* : 793.
33. FRIEDMAN M. H. — *Amer. J. Physiol.*, 1929, *90* : 617.
34. GARDNER W. U. — *Surgery*, 1944, *16* : 8.
35. GARDNER W. U. şi VAN WAGENEN GERTRUDE — *Endocrinology*, 1938, *22* : 164.
36. HAIN A. M. — *J. Endocr.*, 1940, *2* : 104.
37. HAMAN J. O. — *Amer. J. Obstet. Gynec.*, 1942, *43* : 870.
38. HARRIS G. W. — *Neural control of the pituitary gland*, London, Edward Arnold, 1955, 298 p.
39. HARTMAN C. G. — *Time of ovulation in women; a study on the fertile period in the menstrual cycle*, Baltimore, Williams & Wilkins, 1936, X, 226 p.
40. HARTMAN C. G. — *Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.)*, 1941, *48* : 221.
41. HARTMAN C. G. — *Contr. Embryol. Carneg. Instn.*, 1942, *30* : 111.
42. HECKEL G. P. şi ALLEN W. M. — *Amer. J. Obstet. Gynec.*, 1938, *35* : 131.
43. HENRY J. S. şi BROWNE J. S. L. — *Amer. J. Obstet. Gynec.*, 1943, *45* : 927.
44. HINSEY J. C. — *Cold Spr. Harb. Symp. quant. Biol.*, 1937, *5* : 269.
45. HITSCHMANN F. şi ADLER L. — *Mschr. Geburtsh. Gynäk.*, 1908, *27* : 1.
46. HOOKER C. W. şi FORBES T. R. — *Endocrinology*, 1947, *41* : 158.
47. JONES G. E. S., GEY G. O. şi GEY M. K. — *Johns Hopk. Hosp. Bull.*, 1943, *72* : 26.
48. KNAUS H. — *Periodic fertility and sterility in woman, a natural method of birth control*, traducere de D. H. Kitchin şi Kathleen Kitchin, Viena, W. Maudrich, 1934, VI, 162 p.
49. LI C. H. şi EVANS H. M. — p. 631 din *The Hormones*, vol. I, G. Pincus şi K. V. Thimann, ed. New York, Academic Press, 1948, p. 886.
50. LYONS W. R. — p. 315 din *Essays in biology in honor of Herbert M. Evans*, Berkeley, University of California Press, 1943, XXXI, 687 p.
51. MARKEE J. E. — *Contr. Embryol. Carneg. Instn.*, 1940, *28* : 219.
52. MEITES J., BERGMAN A. J. şi TURNER C. W. — *Endocrinology*, 1941, *28* : 707.
53. MEITES J. şi TURNER C. W. — *Endocrinology*, 1942, *30* : 726.
54. MELINKOFF E. — *Amer. J. Obstet. Gynec.*, 1950, *60* : 437.
55. MIXNER J. P., BERGMAN A. J. şi TURNER C. W. — *Endocrinology*, 1942, *31* : 461.

56. NIKITOVITCH-WINER M. şi EVERETT J. W. — *Endocrinology*, 1958, *63* : 916.
57. OBER K. G. şi WEBER M. — *Klin. Wschr.*, 1951, *29* : 53.
58. PALAY S. L. — *Amer. J. Anat.*, 1953, *93* : 107.
59. PAPANICOLAOU G. N. şi SHORR E. — *Amer. J. Obstet. Gynec.*, 1936, *31* : 806.
60. PFEIFFER C. A. — *Amer. J. Anat.*, 1936, *58* : 195.
61. PINCUS G. şi PEARLMAN W. H. — *Vitam. & Horm.*, 1943, *1* : 293.
62. PREEDY J. R. K. şi AITKEN ELSIE H. — *Lancet*, 1957, *272* : 191.
63. PUCK A. — *Klin. Wschr.*, 1957, *35* : 808.
64. REYNOLDS S. R. M. — *Physiology of the uterus*, a 2-a ed. New York, Paul B. Hoeber, 1949, XXII, 611 p.
65. RIDDLE O. şi BATES R. W. — p. 1 088 din *Sex and internal secretions; a survey of recent research*, a 2-a ed., E. Allen, ed. Baltimore, Williams & Wilkins, 1939, XXXVI, 1 346 p.
66. ROBINSON A. L., DATNOW M. M. şi JEFFCOATE T. N. A. — *Brit. med. J.*, 1935, *1* : 749.
67. ROCK J. şi BARTLETT M. K. — *J. Amer. med. Ass.*, 1937, *108* : 2 022.
68. ROWLANDS I. W. şi SHARPEY-SCHAFER E. P. — *Brit. med. J.*, 1940, *1* : 205.
69. RUBENSTEIN B. B. — *Amer. J. Physiol.*, 1937, *119* : 635.
70. SELYE H., COLLIP J. B. şi THOMSON D. L. — *Endocrinology*, 1934, *18* : 237.
71. SHORR E. — *Bull. N. Y. Acad. Med.*, 1940, *16* : 453.
72. SIMMONS KATHERINE şi GREULICH W. W. — *J. Pediat.*, 1943, *22* : 518.
73. SMITH G. S., SMITH O. W. şi PINCUS G. — *Amer. J. Physiol.*, 1938, *121* : 98.
74. SMITH P. E. — *Amer. J. Anat.*, 1930, *45* : 205.
75. SMITH P. E. şi ENGLE E. T. — *Amer. J. Anat.*, 1927, *40* : 159.
76. SOMMERS S. C. — cap. al 5-lea din *The endocrinology of reproduction*, J. T. Velardo, ed. New York, Oxford University Press, 1958, VIII, 340 p.
77. TRENTIN J. J., DE VITA J. şi GARDNER W. U. — *Anat. Rec.*, 1952, *113* : 163.
78. TRENTIN J. J., LEWIS A. A., BERGMAN A. J. şi TURNER C. W. — *Endocrinology*, 1943, *33* : 67.
79. TURNER C. W. — p. 740 din *Sex and internal secretions; a survey of recent research*, ed. a 2-a, E. Allen, ed. Baltimore, Williams & Wilkins, 1939. XXXVI, 1 346 p.
80. VAN WAGENEN GERTRUDE şi ZUCKERMAN S. — *Amer. J. Physiol.*, 1933, *106* : 416.
81. VENNING ELEANOR H. şi BROWNE J. S. L. — *Endocrinology*, 1937, *21* : 711.
82. VENNING ELEANOR H. şi BROWNE J. S. L. — *Endocrinology*, 1940, *27* : 707.
83. WERNER A. A. şi COLLIER W. D. — *J. Amer. med. Ass.*, 1933, *101* : 1 466.
84. WERNER S. C. — *J. clin. Invest.*, 1941, *20* : 21.
85. WIESBADER H., ENGLE E. T. şi SMITH P. E. — *Amer. J. Obstet. Gynec.*, 1936, *32* : 1 039.
86. WISLOCKI G. B. şi BENNETT H. S. — *Amer. J. Anat.*, 1943, *73* : 335.
87. ZANDER J. — *Klin. Wschr.*, 1955, *33* : 697.
88. ZANDER J., FORBES T. R., VON MÜNSTERMANN A. M. şi NEHER R. — *J. clin. Endocr.*, 1958, *18* : 337.

Capitolul al 58-lea

Reproducerea la sexul masculin

Charles W. Hooker

Spermatogeneza şi spermatozoizii

Tractul genital

Erecţia

Ejaculaţia

Sterilitatea şi fecunditatea

Efectele castraţiei — transplantarea testiculilor

Androgenii — chimie şi metabolism
Controlul androgenilor

Acţiunile şi funcţiile androgenilor
Sistemul genital
Părul
Glandele sebacee
Culoarea pielii
Grăsimea subcutană
Vocea
Scheletul
Musculatura
Sistemul vascular
Metabolismul

Androgenii în diferitele perioade ale vieţii
Pubertatea
Maturitatea sexuală
Bătrîneţea

Sediul producerii androgenilor testiculari

Reglarea hipofizară a testicululi

Androgenii extratesticulari

Rolul pe care îl are masculul în reproducere este producerea de spermatozoizi şi eliberarea lor în stare adecvată pentru fecundarea ovulului produs şi găzduit de femelă. Elaborarea spermatozoizilor are loc în testiculi; restul sistemului genital (fig. 608) constă din canale eferente care depozitează şi transportă spermatozoizii la exterior şi dintr-o serie de glande ale căror secreţii se adaugă la lichidul ce conţine spermatozoizii eliminaţi. Pe lîngă producerea de spermatozoizi, testiculii sînt responsabili de menţinerea funcţională a celorlalte organe genitale şi de dezvoltarea şi menţinerea multor trăsături somatice, care sînt considerate masculine. Aceste din urmă func-

țiuni ale testiculilor sînt mediate de secrețiile lor interne, iar testiculii, la rîndul lor, sînt dirijați în primul rînd de hipofiză și de hormonii ei gonadotrofici.

Spermatogeneza și spermatozoizii [11]. Spermatozoidul matur este o celulă unică și foarte diferențiată care, pentru a-și îndeplini misiunea, trebuie să fie

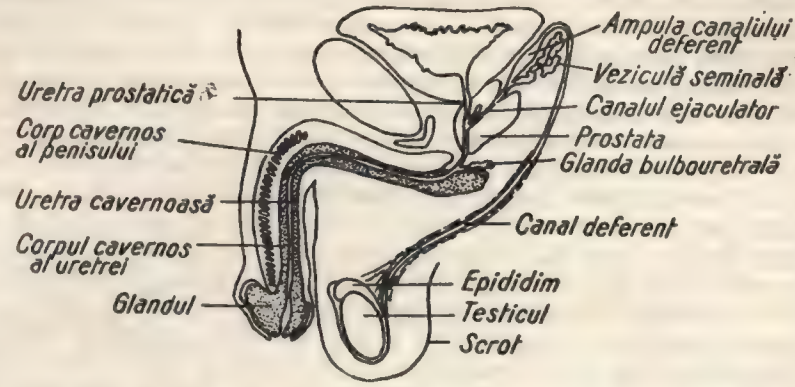


Fig. 608. — Schema sistemului genital masculin. (Modificată după Eberth).

mobilă, trebuie să fie capabilă de a pătrunde în ovul, trebuie să fie capabilă de a iniția dezvoltarea ovulului, și trebuie să furnizeze aportul genetic al

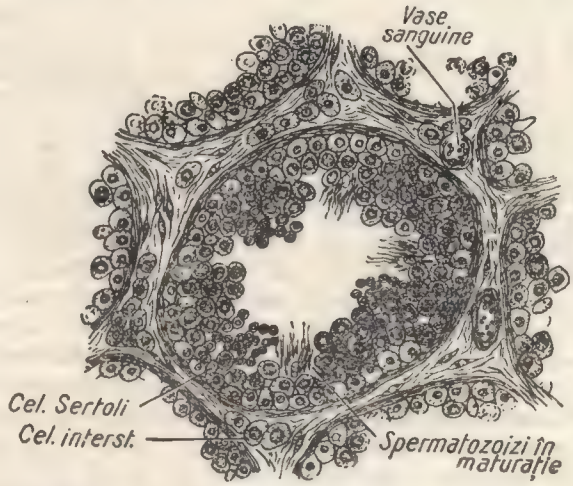


Fig. 609. — O mică zonă de testicul uman. Se pot vedea un tub, cîteva porțiuni ale altor tubi în secțiune transversală, și țesut intertubular.

elementului masculin pentru urmaș. Dezvoltarea morfologică a spermatozoizilor are loc în tubii seminiferi ai testicului (fig. 609). Tubii seminiferi formează masa testiculului; sînt tubi sinuoși, încolăciți, care conțin două categorii de celule: spermatozoizii și celulele lor premergătoare, și celulele Sertoli. Spermatozoizii sînt produși în număr imens; de exemplu,

berbecul produce peste 4 miliarde zilnic. Totuşi, numărul de spermatozoizi ce participă la fecundaţie nu este nici pe departe atît de mare. Deşi numărul de spermatozoizi dintr-o ejaculare poate fi de cîteva milioane, numărul care ajunge la sediul fecundaţiei poate fi abia 100 la şobolani [5], iar numai unul fecundează ovulul.

Motilitatea este un atribut evident al viabilităţii spermatozoizilor, însă mişcarea poate fi manifestată şi de spermatozoizii incapabili să fecundeze ovulele. Acest fapt este bine ilustrat de observaţia făcută la cobai că motilitatea poate fi manifestată de spermatozoizii epididimari timp de aproximativ 60 de zile după separarea epididimului de testicul, în timp ce puterea de fecundare persistă numai 20—30 zile [59]. Mai mult încă, se spune că puterea de fecundare a spermatozoizilor în ejaculările succesive scade, şi că fecunditatea redusă poate fi rezultatul unui repaus sexual prelungit. În primul caz pot fi prezenţi spermatozoizii nematuri din punct de vedere fiziologic, iar în cazul al doilea spermatozoizii pot fi senili. În orice caz, aceste posibilităţi sînt luate în considerare în practica însămînţării artificiale la animalele domestice. La majoritatea mamiferelor, durata viabilităţii spermatozoizilor este mult mai scurtă în tractul genital al femeii decît în cel al masculului. La cobaiul femelă, de exemplu, motilitatea a fost observată timp de 41 de ore după împerechere sau după însămînţare artificială iar puterea de fecundare a persistat nu mai mult de 22 de ore [54] în contrast cu persistenţa viabilităţii timp de mai multe zile în tractul genital al cobaiului mascul.

Viteza mişcărilor independente ale spermatozoizilor *in vitro* este de aproximativ 1—3 mm/minut. La unele specii de animale această viteză de migraţie este suficientă pentru a corespunde timpului necesar transportării spermatozoizilor de la vagin la trompele uterine. La alte specii rapiditatea de transportare nu poate fi asigurată în mod satisfăcător de mişcările independente ale spermatozoizilor; contracţiile uterine şi tubare şi curenţii ciliari din trompe sînt factori posibili. S-a comunicat că la om spermatozoizii trec prin uter în 27 de minute şi prin trompe în 42 de minute [7]. Este un lucru interesant faptul că la multe animale spermatozoizii ajung la sediul de fecundare înainte ca ovulele să fie eliberate de către ovar. De exemplu, şobolanul prezintă ovulaţia aproximativ la 10 ore după apariţia receptivităţii sexuale în cursul estrului, iar transportul spermatozoizilor de la vagin la sediul fecundaţiei în trompă necesită 30 de minute [4]. În consecinţă, este posibil ca spermatozoizii să fie nevoiţi să aştepte sosirea ovulelor mai mult decît 9 ore. Este foarte necesar să observăm că, deşi se pot obţine situaţii comparabile în cazul reproducerii la om, nu urmează în mod evident că spermatozoizii umani trebuie să aştepte totdeauna atît de mult.

Structura specială a spermatozoizilor şi intensa lor activitate le impun probleme de nutriţie şi de metabolism. Celula de spermatozoid matură este în esenţă un simplu nucleu cu o coadă ca un flagel, şi nu are citoplasmă pentru depozitare de substanţe nutritive. În interiorul testiculului este posibil ca substanţele nutritive să fie aduse la spermatozoizi de la celulele Sertoli, cu care spermatozoizii sînt în legătură în timpul dezvoltării lor [17]. După părăsirea testiculului, spermatozoizii îşi primesc hrana probabil de la componenţii lichidului seminal.

Tractul genital. Testiculii iau naştere în regiunea abdominală a embrionului şi coboară în mod tipic în scrot la sfîrşitul vieţii fetale. Cauza şi mecanismul coborîrii nu sînt lămurite, dar nu rareori unul şi chiar amîn-

două testiculele rămîn necoborîte, această stare fiind cunoscută sub numele de criptorhidie. Spermatogeneza este perturbată în testicului necoborît, uneori chiar pînă la completă suspendare. Efectul negativ al criptorhidiei este în mare măsură rezultatul temperaturilor mai ridicate la care sînt supuşi testiculii [44]. Temperatura scrotului este ceva mai scăzută decît aceea a cavităţii abdominale. Procedeele experimentale şi multe boli febrile care ridică temperatura testiculilor scrotali suprimă de asemenea spermatogeneza, uneori pînă la punctul de a cauza sterilitatea. Un alt aspect serios al absenţei coborîrii testiculare este riscul mai mare al testicului necoborît de a deveni canceros [9]. După ce părăsesc testicului, spermatozoizii trec în mod succesiv prin canaliculele eferente, canalul epididimar, canalul deferent, canalul ejaculator şi uretră. Epididimul şi ampula canalului deferent servesc de asemenea ca rezervorii pentru depozitarea spermatozoizilor.

Principalele glande asociate tractului genital sînt veziculele seminale, prostata şi glandele bulbouretrale, cea mai mare parte din volumul lichidului seminal fiind furnizată de aceste glande. Vorbind în general lichidul secretat de fiecare glandă îşi are componenţii săi caracteristici [41], iar unii din aceşti componenţi sînt consideraţi ca factori importanţi în asigurarea mişcărilor extrem de active ale spermatozoizilor ejaculaţi. Compuşii secretaţi de una din aceste glande la o anumită specie pot fi secretaţi de o altă glandă din acestea la o specie diferită. Această împrejurare este în legătură cu faptul că la unele specii una din glande poate sau să lipsească sau să fie destul de mică faţă de altă glandă accesorie a reproducerii.

La om, componentul caracteristic al lichidului veziculelor seminale este fructoza. Concentraţia acestui zahăr neobişnuit în spermă depăşeşte pe aceea a glucozei din sînge, dar variază cu nivelul glicemiei. Mann a presupus că în glandă glucoza se transformă în fructoză, glicogenul şi fosfohexozele servind drept compuşi intermediari. Fructoza serveşte ca sursă principală de energie pentru spermatozoizii ejaculaţi. Un alt component al spermei proaspete este fosforilcolina. Această substanţă eliberează colină ; prezenţa colinei este fundamentul unuia din testele mai vechi pentru spermă în medicina legală. Observaţia că cea mai mare parte a conţinutului în fosfor al spermei este furnizată de veziculele seminale a dus la ipoteza că fosforilcolina provine din veziculele seminale. Însemnătatea fiziologică a compusului pare să nu fie cunoscută. Acum este un fapt recunoscut că vezicula seminală nu depozitează spermatozoizi, nici vii nici morţi. În mod similar, vechea concepţie că intensitatea impulsului sexual poate fi pusă în legătură cu gradul de destindere al veziculelor seminale poate să nu fie corectă [2].

Componenţii spermei, proveniţi în mod primar sau exclusiv din prostată [29], sînt fosfataza acidă, acidul citric, calciul şi o fibrinolizină. Fosfataza este prezentă în spermă în cantităţi foarte mari, şi pare să fie produsă numai de prostată. Nu se cunoaşte însemnătatea fiziologică a acestei enzime şi, în ciuda concentraţiei sale mari din ţesutul prostatic, ea nu intră în torentul sanguin decît atunci cînd se produce o creştere malignă a prostatei. Acest fapt prezintă însemnătate clinică. Funcţiile acidului citric prostatic nu se cunosc, dar s-a sugerat că el poate favoriza motilitatea spermatozoizilor ; că el poate exercita o acţiune protectoare împotriva antivazinei, înlesnind prin aceasta acţiunea hialuronidazei ; că el poate fi corelat cu coagularea şi lichefierea spermei ; şi că poate participa la fixarea calciului

din spermă. Fribrinolizina lichidului prostatic este cauza primară a lichefierii spermei coagulate.

La numeroase rozătoare sperma ejaculată se coagulează în vagin şi în col, formînd aşa-numitul dop vaginal sau de împerechere. Dopul constă din lichidul veziculelor seminale coagulat de o enzimă secretată în una din perechile de lobi ai complexului prostatic. Funcţia dopului de împerechere nu este cunoscută, dar s-a sugerat adesea că el împiedică ieşirea spermei din tractul genital al femelei. La unele primate sperma se coagulează, iar la maimuţă o zonă specifică a prostatei conţine enzima coagulantă [56]. Nu s-a determinat dacă se produce o localizare funcţională similară în prostata omului. Rolul jucat de coagularea spermei ejaculate la primate nu este cunoscut. Este totuşi interesant că coagularea spermei seamănă din anumite puncte de vedere cu coagularea sîngelui; după un timp, coagulul se lichefiază.

Pare clar că secreţiile prostatei şi veziculelor seminale nu sînt esenţiale la fecundarea ovulului, aşa cum s-a arătat prin reuşitele însămînţări artificiale cu spermatozoizi recoltaţi din epididim. Pare de asemenea clar că în împrejurările obişnuite aceste secreţii contribuie la fecundare pentru motivele sugerate mai sus. La şobolani ablaţia, fie a prostatei, fie a veziculelor seminale nu aboleşte concepţia. Totuşi, ligaturarea ambelor glande inhibă concepţia [3]. Deficienţa specifică nu a fost identificată complet.

Un grup de glande sebacee modificate, glandele prepuţiale, sînt situate în prepuţ în regiunea coroanei glandului şi îşi elimină secreţia în gland. Smegma este în mare parte secreţia acumulată din aceste glande.

Erecţia. Erecţia este în primul rînd un fenomen vascular şi depinde de structura morfologică a penisului. Acest organ constă din trei mase cilindrice de ţesut erectil, doi corpi cavernoşi ai penisului situaţi unul lîngă altul iar deasupra o a treia coloană de ţesut erectil, corpul cavernos al uretrei, prin care trece uretra.

Extremitatea distală dilatată a corpului cavernos al uretrei formează glandul. Fiecare corp cavernos este înconjurat de un înveliş fibros dens, tunica albuginee, şi toţi trei sînt înconjuraţi de un strat de fascie extrem de dens. La rădăcina penisului, corpii cavernoşi penieni diverg în sens lateral ca trunchiuri (crura) care se fixează de arcada pubiană, fiecare fiind acoperit de o teacă de muşchi scheletali, muşchiul ischiocavernos. Partea dilatată a corpului cavernos al uretrei se întinde de pe linia mediană pînă la punctul de intrare al uretrei prostatice şi este de asemenea acoperită de o teacă de muşchi scheletali, muşchiul bulbocavernos.

Ţesutul erectil primeşte sînge arterial pe calea ramurilor terminale ale arterelor ruşinoase interne. Acestea sînt (fig. 610) o pereche de artere dorsale situate pe faţa dorsală a tunicii albuginee, artera cavernoasă ce merge în sens longitudinal în fiecare corp cavernos penian şi o pereche de artere bulbouretrale care intră în corpul cavernos al uretrei la nivelul bulbului şi se îndreaptă în sens longitudinal. Ramurile acestor artere se deschid în spaţiile cavernoase. Sîngele venos părăseşte penisul pe calea a două vene, vena dorsală superficială, care drenează glandul şi corpul cavernos al uretrei, şi vena dorsală profundă care este situată între arterele dorsale şi primeşte vase tributare de la corpii cavernoşi ai penisului.

Ţesutul erectil al corpilor cavernoşi este un sistem spongios de spaţii vasculare neregulate, presărate cu artere şi vene. În stare flască, aceste spaţii sînt mai mult sau mai puţin colabate şi conţin sînge puţin; în timpul

erecției ele constituie cavități mari, dilatate cu sînge. Acesta este mecanismul direct al erecției.

Tunica internă a arterelor penisului are creste longitudinale care servesc pentru a închide parțial arterele și pentru a opri cantitatea de sînge să pătrundă în sinusurile cavernoase [35]. Prin dilatarea acestor artere, fluxul sanguin în penis este mărit enorm iar sinusurile se umplu. Se crede că venele mai mari ale penisului posedă valvule în formă de pîlnie, care împiedică întoarcerea sîngelui din penis [35]. Mai mult încă, se consideră că dilatarea

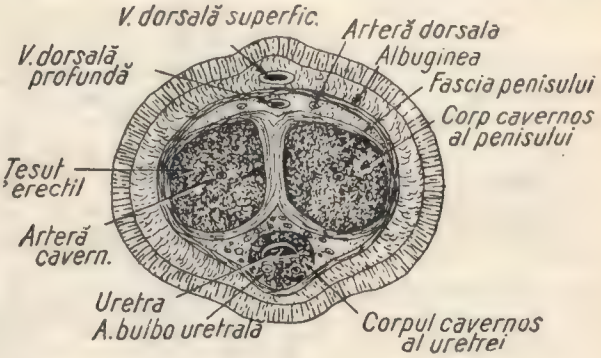


Fig. 610. — Secțiune transversală a penisului. (Reprodus după Callander).

spațiilor vasculare presează venele corpilor cavernoși de tunica albuginee și limitează ieșirea sîngelui din spații prin aceste vene. Astfel reiese că principalul fenomen este dilatarea arterială ; limitarea întoarcerii venoase este în mare parte pasivă. Presiunea din spațiile cavernoase în timpul erecției se apropie de aceea din artera carotidă [26]. S-a presupus adesea că contracțiile mușchilor ischiocavernoși participă la erecție prin constricția venelor. O astfel de acțiune este considerată acum ca fiind de importanță minoră [26, 35]. Revenirea penisului la starea de flacciditate este determinată de constricția arterelor. Scurgerea treptată a sîngelui din spațiile cavernoase face să scadă presiunea din spațiile vasculare și probabil că are ca rezultat o reducere a constricției pasive a venelor, și deci o revenire progresivă mai rapidă a flaccidității.

Dilatarea arterelor penisului și erecția sînt provocate de stimularea nervilor splanhnici pelvini, de unde numele lor de *nervi erectori* (fig. 611). Stimularea inervației simpatice are ca rezultat constricția arterelor penisului și încetarea erecției. Există desigur un centru al erecției reflexe în măduva spinală sacrată, după cum s-a demonstrat prin excitarea glandului, care provoacă erecție numai dacă nervul rușinos este intact. Excitația psihică produce erecție după distrugerea măduvei sacrate dar nu după distrugerea măduvei lombare.

Ejaculația. În utilizarea curentă, acest termen cuprinde două acțiuni distincte. Prima, emisiunea, este contracția bruscă a musculaturii netede a organelor genitale interne, care emite sperma în uretră. A doua acțiune, ejacularea în sens restrîns, este expulzarea lichidului seminal din uretră prin contracția mușchiului bulbocavernos (un mușchi scheletal). Procesul

este în esenţă un fenomen reflex (fig. 611). Impulsurile aferente provin în primul rînd din organele senzitive ale glandului şi sînt transmise de nervii ruşinoşi interni la măduva spinării.

Impulsurile eferente părăsesc segmentele superioare lombare ale măduvei spinării, trec peste ramurile comunicante lombare şi nervii hipogastrici,

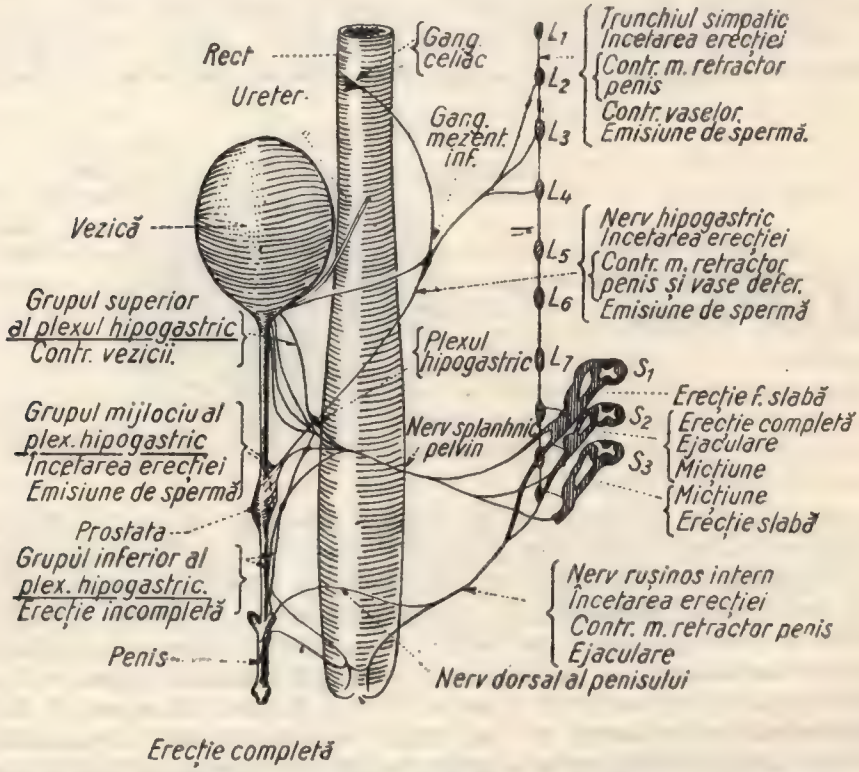


Fig. 611. — Schemă rezumativă a inervaţiei funcţionale a organelor genitale ale pisicii mascule. (După Semans şi Langworthy, *J. Urol.*, 1938, *40*: 836).

prin plexul hipogastric şi declanşează emiterea. Impulsurile care provoacă ejaculaţia sînt parasimpatice şi parcurg nervii ruşinoşi interni. În general, se crede că un centru ejaculator din măduva spinală lombosacrată integrează reflexele. Controlul nervos al emisiei şi ejaculării, aşa cum este descris aici a fost pus în evidenţă la pisică de Semans şi Langworthy [52], dar acelaşi tip de control pare să se obţină la om.

Timp de mulţi ani s-a bănuit că diferitele glande îşi elimină secreţiile într-o secvenţă anume în timpul emisiunii de spermă. Prin studiul chimic al „ejaculatelor scindate" Huggins şi McDonald [30] au arătat că prostata îşi elimină secreţia înainte de aceea a veziculelor seminale.

Diferitele senzaţii care însoţesc ejacularea constituie orgasmul. Originea acestor senzaţii în ce priveşte atît mecanismul, cît şi localizarea nu este complet cunoscută. Probabil că impulsurile aferente ajung la cortexul cerebral, multe impulsuri asemănătoare dînd naştere la alte senzaţii visce-

rale. În măsura în care senzaţiile sexuale sînt de natură primară, se presupune în mod obişnuit că multe din impulsurile aferente nu urcă mai sus de talamus. Impulsurile par să difuzeze printr-o parte a sistemului nervos vegetativ şi declanşează reacţii în alte viscere.

Sterilitatea şi fecunditatea. În anii din urmă s-a acordat mare atenţie problemei sterilităţii, iar una din consecinţele însemnate ale acestui studiu este recunoaşterea faptului că în căsătoriile sterile soţul este elementul steril cel puţin tot atît de frecvent cît şi soţia. Este evident că împrejurările reproducerii umane fac ca factorii fecundităţii să fie foarte greu de determinat. Un ovul este disponibil numai o dată pe lună, în cazul cel mai bun, iar viabilitatea lui este evident atît de scurtă încît concepţia poate fi considerată ca fiind întîmplătoare în împrejurările cele mai favorabile.

Condiţia *sine qua non* a fecundităţii bărbatului, este un număr adecvat de spermatozoizi viabili în sperma ejaculată şi s-a consacrat o mare atenţie evaluării numărului adecvat şi viabilităţii adecvate [39]. Numărul mediu de spermatozoizi din fiecare mililitru de spermă ejaculată la bărbaţii fecunzi, este probabil de aproximativ 100 de milioane, dar variaţia este mare. S-a afirmat adesea că mai puţin de 60 milioane spermatozoizi într-un mililitru de spermă este un indiciu de sterilitate probabilă. Totuşi, s-au constatat cifre scăzute de numai 20 milioane de spermatozoizi pe mililitru la bărbaţi cu fecunditate dovedită. Numărul total al spermatozoizilor dintr-o ejaculaţie depinde de volumul de spermă ejaculată, media la bărbaţii fecunzi fiind de aproximativ 3 ml. Volumul spermei ejaculate a fost examinat cu privire la fecunditate şi sterilitate, dar se pare că nu s-a putut stabili o corelaţie satisfăcătoare. Volume foarte scăzute pot fi observate la bărbaţi sterili fără spermatozoizi, însă această stare poate fi asociată cu hipogonadism.

Spermatozoizii anormali, de exemplu cu 2 capete sau cu 2 cozi, sînt obişnuiţi, iar unii autori au sugerat că atunci cînd ei ajung la 20% din numărul total există sterilitate. Un nivel general scăzut al motilităţii spermatozoizilor a fost asociat cu sterilitatea, şi s-a subliniat că simpla mişcare nu poate fi considerată ca motilitate adecvată.

Componentele principale ale spermei au fost discutate mai înainte. Rezultă că ne-am putea aştepta ca deficienţele de secretare a unora din aceste componente să altereze fecunditatea. Această posibilitate pare să nu fi fost suficient studiată pentru a permite generalizări.

De ce milioane de spermatozoizi trebuie să fie introduşi în tractul genital feminin pentru a asigura fecundarea unui ovul de către un singur spermatozoid este încă o întrebare fără răspuns. Un timp, constatarea că suspensiile de spermă şi de spermatozoizi conţin titruri mari de enzimă mucolitică, hialuronidaza, părea să ofere un răspuns. Această enzimă a fost găsită capabilă de a lichefia *in vitro* gelul care înconjură ovulele recent eliminate ale şobolanilor şi iepurilor de casă. Posibilitatea că milioane de spermatozoizi sînt necesari pentru a furniza destulă hialuronidază pentru a denuda ovulul şi pentru a permite astfel ca un spermatozoid să poată pătrunde în acest ovul, a sugerat utilizarea acestei enzime în corectarea sterilităţii. Majoritatea încercărilor clinice nu au reuşit, iar diferite observaţii de laborator sugerează că hialuronidaza nu poate funcţiona exact în modul afirmat mai înainte [10]. Majoritatea cercetătorilor sînt de acord, totuşi, că hialuronidaza poate să favorizeze pătrunderea spermatozoidului în ovul şi în anexele acestuia. O altă acţiune a hialuronidazei poate consta în a face

ca spermatozoizii să fie capabili să sfredelească prin dopul de mucus din canalul colului uterin [37].

Efectele castrației — Transplantarea testiculilor. Excizia testiculilor produce sterilitate permanentă prin ablația sediului de producere a spermatozoizilor. La adulții tuturor animalelor superioare și la om, această operație duce și la atrofia tractului genital și la involuarea multor caractere masculine. Dacă castrarea se efectuează înainte de atingerea maturității sexuale, organele genitale rămîn infantile, iar multe trăsături masculine nu se mai manifestă. Efectele castrării sînt izbitoare la multe animale, după

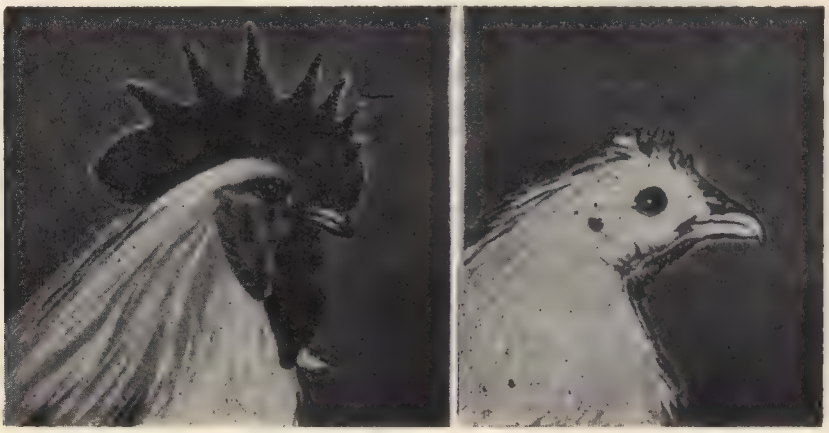


Fig. 612. — Cap de cocoș Leghorn (stînga) și de clapon (dreapta). Se văd efectele castrării la creastă, bărbii, și urechi.

cum reiese din comparația fizicului și temperamentului la taur și bou sau la armăsar și calul castrat. La păsări, castrarea are ca rezultat atrofierea înfloritoarelor garnituri ale capului (creastă, bărbii, urechi) cocoșului tînăr față de formațiile palide, modeste, ale claponului (fig. 612). Creșterea izbitoare a coarnelor la unii cerbi sau a coarnelor la unii berbeci este împiedicată prin castrație. Alte formațiuni ce se dezvoltă în mod normal numai la masculi, ca pintenii cocoșului, nu sînt influențate de castrare.

Efectele castrării sînt poate mai puțin evidente la om decît la animalele menționate, dar ele nu sînt mai puțin profunde [24, 57]. Dacă un copil este castrat, modificările pubertare nu apar. Se menține tonul ascuțit al vocii; părul bărbiei și corpului se dezvoltă slab; proporțiile corpului nu capătă aspect masculin; organele genitale, atît interne cît și externe, rămîn infantile ca mărime și structură; agresivitatea masculină este deficitară sau absentă. Dacă operația se execută după pubertate, efectele sînt similare, dar adesea mai puțin izbitoare, iar unele din ele pot avea nevoie de o perioadă lungă pentru a deveni evidente.

Ca și în cazul altor glande endocrine, primele încercări în terapia de substituție după castrație au constat din trasplantarea testiculilor. Transplantele testiculare la numeroase specii animale au variat ca reușită [44]. Dacă grefa prinde, ea este de obicei capabilă să substituie acțiunile somatice ale testiculilor gazdei. S-a dat o mare atenție transplantelor testiculare („glande de gîscă" sau „glande de maimuță") efectuate la om în anul 1920,

şi li s-au adus multe elogii terapeutice. Desigur, la fixarea unei grefe testiculare acţionează mulţi din factorii care influenţează orice altă transplantare. Dintre aceştia, cea mai importantă este înrudirea taxonomică sau chimică dintre gazdă şi donator sau dintre speciile lor. Este suficient să spunem că, în ce priveşte gazda umană practica a fost cu totul abandonată.

Androgenii — chimie şi metabolism. Deşi comunicarea lui Brown-Séquard din 1898 despre reîntinerirea după autoinjectarea unor extracte apoase de ţesut testicular a stîrnit un mare interes, se admite în general că primul extract testicular activ a fost preparat în 1927 de McGee, care a utilizat solvenţi graşi. S-a constatat curînd că extractele similare sînt capabile să compenseze cunoscutele modificări produse prin castrare la numeroase animale. S-a constatat o acţiune masculinizantă şi în extractele de urină, sînge, lichid cefalorahidian şi bilă ; epididimul este totuşi singurul organ, în afară de testicule, ale cărui extracte conţin proporţii însemnate.

Diferiţi compuşi puri ai hormonilor masculini (androgeni) au fost obţinuţi din surse naturale sau sintetizaţi [36]. Androsteronul a fost preparat din urina umană în 1931 de Butenandt şi sintetizat în 1934 de Ruzicka. Testosteronul a fost obţinut din ţesut testicular de taur în 1935 de David, şi sintetizat în acelaşi an de Ruzicka şi de Butenandt. Aceştia sînt cei mai activi dintre androgeni, o unitate internaţională de activitate biologică fiind prezentă în 100 μ g de androsteron şi în 13—16 μ g de testosteron. Cîţiva compuşi înrudiţi cu androsteronul şi cunoscuţi în colectiv ca 17-cetosteroizi au fost izolaţi din urina umană. Unele din aceste substanţe sînt active din punct de vedere biologic ca androgeni, altele nu sînt.

Se admite în general că hormonul sexual masculin secretat de testiculii umani şi care circulă în sînge este testosteronul. Totuşi acest compus a fost identificat pînă acum numai în ţesutul testicular de taur şi de cal, deşi extractele testiculare ale unor specii de mamifere au prezentat o activitate androgenică la controlul biologic. Identitatea substanţei androgene din sîngele circulant pare să nu fie cunoscută, deşi s-a identificat testosteron în sîngele din vena spermatică [38]. Identificarea unor cantităţi crescute de androsteron [13] şi a altor 17-cetosteroizi în urină după administrarea unor cantităţi mari de testosteron la bărbat, este o dovadă că aceste substanţe sînt metaboliţi ai testosteronului (fig. 613).

Nivelul 17-cetosteroizilor urinari este supus la variaţii mari, ce depind de numeroase elemente, iar o mare parte din 17-cetosteroizii din urină provine din precursori mai degrabă suprarenali decît testiculari.

Ca şi în cazul altor hormoni steroizi, testosteronul dispare rapid din organismul animalului căruia i s-a administrat această substanţă. West [58] a comunicat că cel puţin 90% din testosteron a dispărut din sînge în timp de 10 minute după administrarea intravenoasă. Cea mai mare cantitate a pătruns în depozitele de grăsime, dar a dispărut şi din acest sediu după trei ore. Testosteronul marcat cu carbon radioactiv a dispărut de asemenea rapid la şoareci şi şobolani, cea mai mare parte a radioactivităţii fiind constatată în urină şi fecale [1].

Pînă acum, ficatul şi rinichii sînt sedii identificate de inactivare a testosteronului. Ficatul şobolanului a fost cel mai mult studiat din acest punct de vedere, iar capacitatea de a inactiva testosteronul *in vivo*, persistă chiar după ce ficatul este supus la intoxicare şi la *stress*-ul dietetic [19]. Totuşi, ficatul şobolanilor hrăniţi cu un regim carenţial în niacină şi triptofan a prezentat o capacitate diminuată de inactivare a testosteronului *in vitro* [8].

Inactivarea testosteronului de către ficatul şobolanilor *in vitro* este un proces oxidant, iar unele din sistemele enzimatice implicate au fost studiate. S-a constatat că bila de la subiecţii umani cărora li s-au administrat cantităţi mari de testosteron nu a prezentat o creştere a 17-cetosteroizilor sau androgenilor, deşi 17-cetosteroizii urinari au fost mult crescuţi [49]. S-a constatat

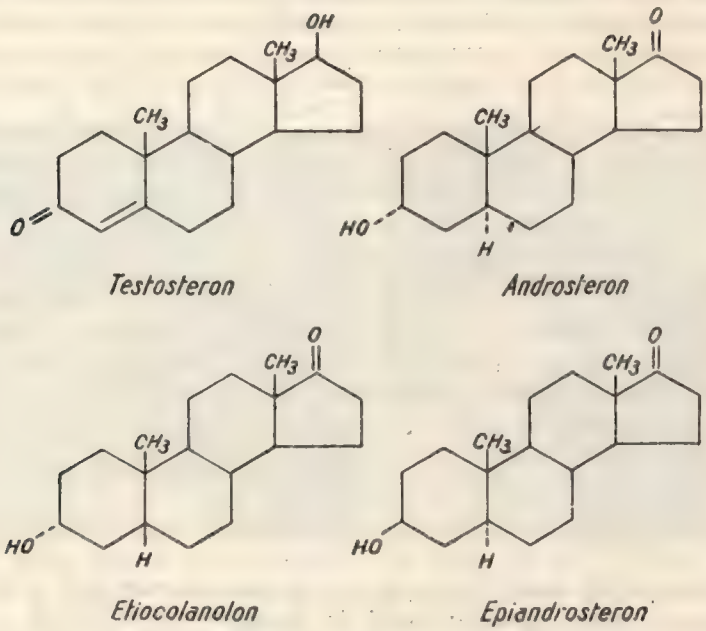


Fig. 613. — Testosteronul şi trei 17-cetosteroizi urinari consideraţi a fi metaboliţii acestuia.

recent că plasma umană conţine cantităţi de 17-cetosteroizi paralele cu titrurile urinare la diferiţi indivizi [18].

Din ţesutul testicular s-au extras, atît substanţe estrogene, cît şi androgene. Urina bărbaţilor normali conţine substanţe estrogene, iar urina armăsarului este cunoscută drept cea mai bogată sursă naturală de estrogeni. După castrare, atît la bărbat cît şi la armăsar, excreţia urinară de estrogeni scade intens. Funcţia estrogenilor testiculari nu a fost determinată.

Controlul androgenilor. Extracţia iniţială şi purificarea ulterioară şi sinteza compuşilor androgenici a depins de disponibilitatea mijloacelor de recunoaştere a substanţei active. Deoarece natura chimică a acestor substanţe era necunoscută, s-au utilizat în mod obligatoriu răspunsurile biologice la aceste substanţe.

Aceste teste biologice sînt încă valabile pentru determinarea conţinutului în androgeni, mai degrabă decît în 17-cetosteroizi, al diferitelor ţesuturi şi lichide. La baza testelor stă împiedicarea sau compensarea modificărilor produse de castrare la anumite animale. Probabil că reacţia cea mai larg întrebuinţată este creşterea crestei claponului, iar unitatea internaţională (U. I.) de activitate androgenică se bazează pe această reacţie. Unitatea internaţională reprezintă o activitate egală cu aceea a 100 μg de androsteron pur. Testul standard implică injectarea zilnică intramusculară sau subcutană a substanţei necunoscute la un grup de claponi Leghorn timp de 5 zile. La sfîrşitul acestei perioade, modificarea mărimii crestei ca răspuns la 1 U. I. de androgen zilnic,

este o creştere de 5 mm în lungime şi înălţime. Un alt test larg utilizat implică menţinerea sau restabilirea greutăţii şi a structurii microscopice a veziculelor seminale (fig. 614) şi a glandelor prostatice ale şobolanilor castraţi.

Procedeul obişnuit pentru determinarea biologică a androgenilor a fost acela al administrării sale generale, adică subcutanat sau intramuscular. A devenit mai curentă aplicarea androgenilor direct la formaţiunea a cărei creştere trebuie provocată, de exemplu creasta claponului. Cu această metodă de

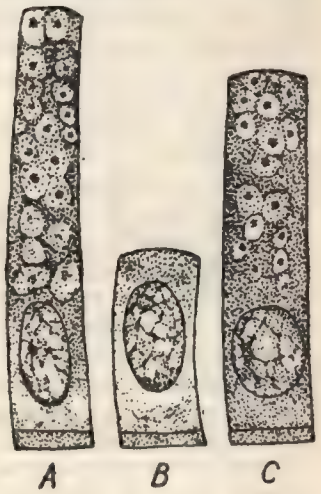


Fig. 614. — Celule din epiteliul veziculei seminale a şobolanului. Se vede efectul castrării şi refacerea datorită androgenilor injectaţi: *A* — de la animalul normal; *B* — 20 de zile după castrare; *C* — de la un animal castrat de 20 de zile, tratat cu androgen. (Reprodus după Moore şi colab., *Amer. J. Anat.*, 1930).

administrare, răspunsul este provocat de cantităţi mult mai mici de androgeni; creşterea evidentă a crestei a fost produsă de un total de 1,2 μg de androsteron, în timp ce doza zilnică din această substanţă este de 100 μg cînd se administrează parenteral. Este interesant că testosteronul şi androsteronul manifestă o activitate identică atunci cînd sînt aplicate direct, deşi testosteronul este cam de 7 ori mai activ ca androsteronul pe cale parenterală. Există metode chimice pentru determinarea 17-cetosteroizilor; ele au fost utilizate în primul rînd la substanţele urinare. Poate că cea mai larg utilizată din aceste reacţii este metoda colorimetrică elaborată de Zimmermann. Acest test depinde de apariţia unei culori cînd m-dinitrobenzenul reacţionează cu cetonele în soluţie alcalină. Asemenea metode sînt în esenţă teste pentru anumite grupări chimice şi pot da teste pozitive cînd nu există androgeni biologic activi.

Acţiunile şi funcţiile androgenilor. Acţiunile hormonilor androgeni interesează numeroase regiuni ale corpului şi multe funcţii fiziologice care nu sînt corelate în mod evident cu reproducerea [24, 57]. Enumerarea funcţiilor sau acţiunilor hormonilor androgeni este impresionantă, dar este probabil încă incompletă. Identificarea lor s-a bazat pe studiul efectelor castrării sau ale insuficienţei testiculare, pe compensarea acestor modificări prin administrare de androgeni, pe efectele cantităţilor excesive de androgeni administraţi, şi pe corelaţia dintre nivelele 17-cetosteroizilor excretaţi şi diferite stări somatice.

Sistemul genital. Fiecare din diferitele porţiuni ale tractului genital (vezi fig. 608) se găseşte sub influenţa dominantă a hormonului testicular. În lipsa androgenului adecvat, la băieţi sau la eunuci de exemplu, scrotul este mic, iar extremitatea lui proximală tinde să fie mai mare, decît cea distală. După pubertate, scrotul este mult mai mare, avînd porţiunea distală lărgită, iar porţiunea proximală relativ mai îngustă [22]. În oare-

care măsură, mărimea şi conformaţia scrotului depind de greutatea şi de gradul de distensie exercitate de testicule ; însă, în lipsa testiculilor, scrotul poate să se apropie de mărimea şi configuraţia normală cînd androgenul adecvat este furnizat artificial. Dezvoltarea completă a penisului este de asemenea în legătură cu stimularea prin androgeni ; penisul rămîne infantil dacă nu există androgen suficient şi creşte cînd se administrează androgeni [23, 57]. Diferitele canale eferente depind de asemenea de androgeni în ce priveşte stabilirea şi menţinerea dimensiunilor şi structurii lor mature. Atingerea şi menţinerea mărimii şi a funcţiei secretorii corespunzătoare stării adulte a glandelor accesorii ale reproducerii — vezicule seminale, prostată, glande bulbouretrale — necesită de asemenea stimularea adecvată prin androgeni. Efectele androgenilor se constată cel mai evident la epiteliul acestor glande (fig. 614) ; într-adevăr, înălţimea este adesea, înăuntrul limitelor, proporţională cu nivelul androgenului stimulant [44]. S-a început studiul biochimic al răspunsului acestor glande faţă de androgeni [43, 50].

Controlul prin androgeni al structurii şi funcţiei glandei prostatice normale sugerează că hipertrofia benignă a prostatei ar putea fi probabil pusă în legătură cu vreo tulburare a acţiunii sau a producerii androgenilor. Această modificare prostatică este curentă la bărbaţi în ultimele decenii de viaţă şi constă în mărirea uneia sau mai multor porţiuni ale prostatei şi în dificultatea concomitentă de expulzare a urinii. Pe baza controlului prostatei la vîrste mai timpurii, hipertrofia ar părea că necesită un nivel mult crescut de stimulare prin androgeni ; însă ea apare la vîrstele cînd se presupune că producerea de androgeni a scăzut. Unii autori au comunicat această stare ca dezvoltîndu-se la mulţi ani după castraţie ; alţii au observat involuţia prostatei mărite şi o ameliorare a suferinţei urinare după castrare. Alţi cercetători au comunicat ameliorarea tulburărilor urinare după administrarea de androgeni fără vreun efect asupra prostatei însăşi ; ameliorarea simptomatică este atribuită unei contractări a musculaturii vezicale în mod suficient pentru a învinge obstrucţia uretrală. În sfîrşit, nivelul excreţiei 17-cetosteroizilor la bolnavii cu hipertrofie de prostată a fost arătat ca neprezentînd vreo diferenţă însemnată faţă de aceea de la bărbaţii de aceeaşi vîrstă, fără suferinţă prostatică. Observaţiile sînt prea neconsecvente şi contradictorii pentru a îngădui o hotărîre în problema dacă androgenii constituie un factor important în această boală. Şi estrogenii au fost consideraţi ca agenţi etiologici posibili, în mare parte din cauză că ei modifică prostata la şoareci şi şobolani — efectul cel mai izbitor fiind o metaplazie epitelială şi din cauză că ei determină retenţia urinară. Nu s-au obţinut dovezi convingătoare asupra participării estrogenilor în această boală, această posibilitate fiind evident improbabilă.

Dimpotrivă carcinomul prostatei poate fi puternic influenţat de androgeni [32], iar castrarea a devenit o măsură terapeutică larg utilizată. Evident, nu totdeauna operaţia influenţează tumoarea primitivă şi nici nu prelungeşte viaţa bolnavului, dar ea poate provoca o involuare spectaculoasă a dezvoltării metastazelor şi o diminuare aproape imediată a durerilor, care în mod caracteristic însoţesc această tumoare.

Administrarea de estrogeni are aceleaşi efecte generale, probabil prin producerea unei castrări fiziologice prin inhibarea hipofizei.

Părul. Părul este o caracteristică sexuală secundară importantă, diferind ca tip, aspect şi grad de creştere la cele 2 sexe şi fiind influenţat de andro-

geni. Gradul influenței androgenilor depinde evident de constituția genetică a individului, și orice generalizare își are desigur excepțiile la bărbații virili. Creșterea părului pe trunchi și pe extremități este mai intensă în prezența androgenilor. Părul din regiunea axilară și pubiană depinde de androgeni în ce privește completa lui dezvoltare; el nu apare pînă la pubertate, și este rar ca aspect la bărbații castrați și la cei eunucoizi [24, 57]. După castrare, părul pubian este mai puțin abundent, iar extinderea ascendentă a marginii superioare dispare adesea. Aspectul părului capului este diferit la cele două sexe și este evident determinat de androgeni [22]. La băieții nematuri, la fete și la femei, conturul părului frunții are forma unei curbe continui arcuite (fig. 615). La bărbații maturi, conturul părului este de obicei marcat printr-o retrocesiune

Fig. 615. — Aspectele distribuirii părului capului. Conturul părului la copil și la femeia adultă este la fel, în timp ce acela al bărbatului adult prezintă de obicei o crestătură dințată în regiunea frontală laterală. (După Greulich și colab., *Monogr. Soc. Res. Child Dev.*, 1942, 7: 1).

(calviție) dincolo de regiunea frontală laterală de fiecare parte. Calvița este slab dezvoltată sau absentă la unii bărbați indiscutabil virili, dar ea este evident totdeauna absentă la bărbații cu hipogonadism sau la cei castrați înainte de pubertate, putînd fi provocată la aceștia din urmă prin administrare de androgeni. Această diferență sexuală în creșterea părului capului este probabil în legătură cu alopecia obișnuită, care în mod tradițional se constată numai la sexul masculin, începe numai după pubertate, este absentă la bărbații castrați înainte de pubertate, și apare frecvent după masculinizarea femeilor. Mai mult încă, această stare poate fi produsă la mulți bărbați castrați prin administrarea de doze terapeutice de androgeni. Alopecia apare ca o trăsătură ereditară care necesită un nivel fiziologic de androgeni pentru a se dezvolta; adică, nici o cantitate de androgeni nu poate să producă alopecie la o persoană care nu posedă factorii ereditari ai acestei stări [25].

Glandele sebacee. Glandele sebacee ale pielii sînt de asemenea influențate de androgeni. Acneea vulgară, o inflamație a glandelor sebacee, nu apare pînă la pubertate, dar este prezentă în timpul adolescenței la majoritatea, băieților, cît și a fetelor. Avînd în vedere că această dereglare nu se dezvoltă la castrați, dar poate fi provocată prin administrare de androgeni, androgenii apar ca factori necesari și determinanți ai acneei, deși pot să participe și diferiți alți factori. Frecvența mare a acneei la sexul feminin nu constituie un argument împotriva priorității androgenilor în provocarea acestei dereglări, întrucît androgenii există în mod normal în cantități destul de ridicate la sexul feminin. Baza acțiunii acneogenetice a androgenilor poate consta în faptul că ei intensifică activitatea secretorie a glandelor sebacee, după cum se vede din aspectul gras al pielii la subiecți normali cu începere de la pubertate și la bolnavii hipogonadici după tratamentul cu androgeni.

Culoarea pielii. Culoarea pielii este de asemenea influențată de androgeni. La castrați și eunucoizi, pielea este ridată sau fin cutată, moale și palidă. După administrare de androgeni și la bărbații normali pielea devine mai fermă și mai fragedă și ia o culoare mai închisă [24, 57]. Oamenii castrați au o

tendință redusă sau nulă de a se bronza, dar pielea se poate bronza la mai multe luni după expunerea la razele solare dacă se administrează androgeni [24]. Printr-un studiu spectrofotometric s-a constatat că, în comparație cu bărbații normali, castrații au o cantitate mai mică de hemoglobină în piele și că hemoglobina redusă este în proporție mai mare; carotenul este prezent în cantități mai mari în piele; nivelul melaninei este ușor scăzut. Administrarea de androgeni a adus nivelul tuturor acestor substanțe la limite normale.

Grăsimea subcutană. În multe cazuri, aspectul distribuirii grăsimii subcutane apare ca fiind influențat de androgeni [24, 57]. La adulții normali, grăsimea abdominală se acumulează de obicei deasupra ombilicului la sexul masculin și dedesubtul ombilicului la sexul feminin. La castrați, grăsimea se acumulează frecvent în regiunea mamară, pe trohantere, și la pubis, deși aceste depozite grăsoase pot fi absente la unii castrați de mai mult timp. Însușirea androgenilor administrați de a modifica distribuirea grăsimii nu a fost demonstrată în mod convingător.

Vocea. Una din acțiunile cele mai net recunoscute ale androgenilor este cea cu privire la timbrul vocii [24, 57]. Eunucoizii și castrații înainte de pubertate își păstrează vocea de băiat imatur. Administrarea de androgeni are ca rezultat o coborîre a vocii care poate, totuși, să ia aspectul unei simple răgușeli. Aceste modificări vocale pot să nu fie însoțite de vreo mărire specială a cartilagiilor laringiene. Androgenii influențează vocea femeilor în mare parte în același mod, provocînd răgușeală și tonalitate joasă. Castrarea după pubertate nu are adesea efect asupra tonalității vocii.

Scheletul. Există numeroase indicații că androgenii influențează creșterea scheletală, dar această relație pare să fie lipsită de bază. Declanșarea pubertară a creșterii somatice sugerează că androgenii ar putea fi factorul stimulant. Pe de altă parte, castrații înainte de pubertate și eunucoizii sînt adesea foarte înalți și se caracterizează printr-o lungime disproporționat de mare a oaselor extremităților. S-a arătat că administrarea de androgeni accelerează închiderea epifizelor și că ar determina încetarea creșterii la băieții eunucoizi înalți [33]. Dimpotrivă, s-au comunicat cazuri în care aceleași doze de androgeni au provocat creșterea la băieții eunucoizi care au rămas pitici [47]. Efectele asupra animalelor sînt la fel de neconcludente. Administrarea unor mari cantități de androgeni întîrzie creșterea la șobolani; dar cînd se administrează cantități mari de androgeni împreună cu cantități mari de estrogeni, creșterea somatică este mai puțin inhibată decît atunci cînd se administrează exclusiv estrogeni.

Musculatura. Musculatura de obicei mai dezvoltată a bărbatului sau masculului apare ca fiind cel puțin parțial datorită androgenilor. Creșterea musculaturii și a forței sînt trăsături ale pubertății, iar slăbiciunea musculară relativă caracterizează în mod obișnuit pe bărbații castrați și eunucoizi [57]. O hipertrofie musculară generalizată izbitoare poate fi provocată la cobai prin administrarea de androgeni [46]. Creșterea forței și a rezistenței musculare au fost de asemenea provocate la bărbații castrați și hipogonadici prin administrare de androgeni [46]. Nu s-a determinat încă complet în ce măsură aceste efecte sînt rezultatul creșterii bunei stări și al ameliorării metabolice.

Sistemul vascular. Deficiența testiculară care apare înainte de pubertate se însoțește în mod caracteristic de paloare. Deficiența postpubertară întîmplătoare declanșează valuri de căldură și roșeață a pielii — fenomene similare celor ce apar la femeia în menopauză [24, 57]. Analizînd corelația aparentă dintre sistemul cardiovascular și androgeni s-a constatat că vascularizația cutană la castrați este mai mică decît la bărbații normali și este străbătută de mai puțin sînge, și că zonele cutane bogate în vene conțin mai multă hemoglobină redusă, sugerînd o dilatație venoasă în aceste zone. Aceste modificări au fost abolite prin administrare de propionat de testosteron, iar în regiunile mai „arteriale" ale pielii, volumul sîngelui a fost crescut și conținea mai multă oxihemoglobină [16]. Vasele mici sanguine ale pielii sînt caracterizate prin variații ale excitabilității la bărbații castrați, iar excitabilitatea lor este diminuată prin administrare de testosteron [48]. Efectele androgenilor asupra vaselor sanguine au dus la utilizarea lor ca agenți terapeutici în afecțiunile vasculare.

Metabolismul. Androgenii provoacă retenția azotului, sodiului, potasiului, fosforului anorganic și clorurilor, efectul lor fiind mai mic la bărbații intacți decît la cei castrați sau eunucoizi [34]. La bărbații normali, creatina se

excretă în cantităţi foarte mici, deşi băieţii înainte de pubertate, castraţii şi eunucoizii manifestă de obicei o creatinurie. Această diferenţă în ce priveşte metabolismul şi excreţia creatinei trebuie atribuită parţial androgenilor, ştiind că aceştia diminuă de obicei creatinuria şi măresc toleranţa faţă de creatină. Metabolismul bazal poate creşte cu 5—15% în timpul tratamentului cu androgeni fără vreo modificare a cîtului respirator, aceasta în ciuda creşterii în greutate corporală care poate, totuşi, să fie în parte consecinţa retenţiei de electroliţi şi apă. După cum ne-am fi putut aştepta pe baza efectelor lor asupra metabolismului, s-a comunicat că tratamentul cu androgeni produce creşteri importante ale numărului de hematii, ale hemoglobinei, şi ale valorilor hematocritului [42]. Aceste modificări ale singelui sînt considerate ca fiind comparabile cu cele care se produc în timpul adolescenţei normale.

Pe lîngă numeroasele acţiuni ale androgenilor la bărbat şi mascul, aceste substanţe prezintă efecte importante la femeie (şi femelă), efecte care au îndreptăţit utilizarea lor clinică într-o mulţime de afecţiuni ginecologice.

Androgenii în diferitele perioade ale vieţii. O interpretare verosimilă a *diferenţierii sexuale embrionare* este determinarea genetică a diferenţierii gonadei morfologic nediferenţiate într-un testicul sau un ovar. Este posibil ca testiculul recent diferenţiat să secrete un androgen, care ar declanşa creşterea şi diferenţierea componentelor masculine ale tractului genital, bipotenţial din punct de vedere morfologic, şi, sau ar provoca, sau ar permite involuarea componentelor feminine. Rezultatele experienţelor cu privire la administrarea de hormoni sexuali la embrionii multor specii au dat în mod evident un element de susţinere a concepţiei unei influenţe diriguitoare a acestor hormoni. În general, androgenii au stimulat omologii masculini, iar estrogenii omologii feminini [20]. Deşi aceste efecte nu au fost absolut uniforme, dovezile, inclusiv consecinţele castrării embrionului, arată că gonadele embrionare, în special testiculul, au o influenţă directivă în diferenţierea sexuală embrionară. O dată ce diferenţierea sexuală embrionară este terminată, hormonii sexuali pot cauza o dezvoltare anormală a sistemului genital la fetus, şi să fie factori importanţi pentru malformaţii ca pseudohermafroditismul [20].

Pubertatea. În mod normal, în perioada copilăriei există puţine dovezi ale activităţii sau prezenţei hormonilor testiculari [22]. Mici cantităţi de 17-cetosteroizi se găsesc în urină, dar aceste substanţe pot fi de origină suprarenală. Totuşi la pubertate are loc o modificare spectaculoasă. În scurtul interval de cîţiva ani copilul se transformă în bărbat. Sistemul genital suferă o creştere şi o maturaţie rapidă, şi apar caracterele sexuale secundare, barba, părul corpului şi o voce mai joasă [22]. Aceste modificări depind în mod evident de androgeni, după cum se vede din absenţa lor la castraţi şi din apariţia lor în urma administrării de androgeni. Acest fapt, pe lîngă observaţia că modificările sînt precedate şi însoţite de dezvoltarea accelerată a testiculilor, confirmă concepţia aproape universală că modificările pubertare rezultă dintr-o creştere bruscă şi manifestă a producerii de androgeni de către testiculi. Această explicaţie, integral verosimilă, nu este confirmată totuşi de puţinele studii asupra acestei probleme. Majoritatea cercetătorilor au comunicat existenţa unei creşteri permanente a excreţiei de androgeni sau de 17-cetosteroizi o dată cu înaintarea în vîrstă în timpul pubertăţii şi adolescenţei, fără o creştere evidentă care să coincidă cu instalarea pubertăţii [22]. S-a subliniat, totuşi, faptul că variaţia la indivizii de aceeaşi vîrstă este mare cu privire la gradul de maturaţie sexuală şi că nu trebuie făcute comparaţii în raport cu vîrsta ci cu dezvoltarea. S-a constatat că la taur apariţia androgenului testicular în raport cu vîrsta este uniformă la ani-

malul tînăr, şi că nici o modificare cantitativă nu însoţeşte modificările pubertare [28].

Puţinele dovezi disponibile în acest sens sugerează că modificările pubertare nu sînt rezultatul unei producţii mult mărite de androgeni. Cercetările pe animalele de laborator [27] arată că un factor important reponsabil de transformările pubertare este creşterea prodigioasă la această vîrstă a reactivităţii ţesuturilor faţă de androgeni (fig. 616).

Maturitatea sexuală. În timpul maturităţii sexuale, androgenii sînt responsabili de menţinerea majorităţii caracteristicilor sexuale, după cum se

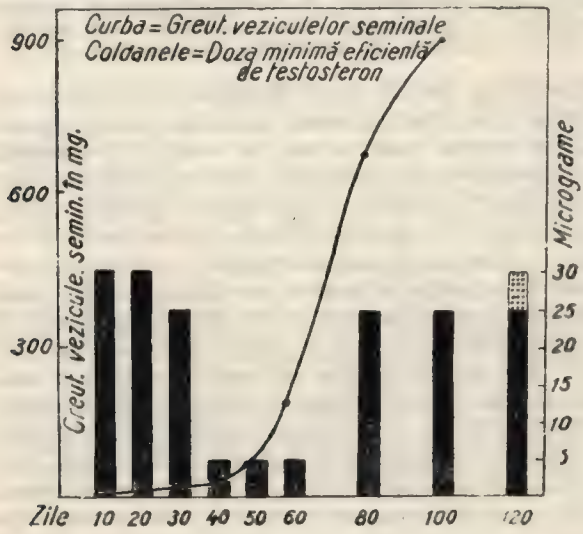


Fig. 616. — Planşă prezentînd dozele de testosteron necesare la diferite vîrste pentru a declanşa răspunsul veziculelor seminale ale şobolanilor castraţi la naştere. Curba arată dezvoltarea veziculelor seminale ale şoarecilor normali. (După Hooker, *Endocrinology*, 1942, *30*: 77).

vede din efectele castrării. Absenţa variaţiilor manifeste ale masculinităţii denotă probabil o stare constantă de producere şi de acţiune a androgenilor. S-a sugerat o oarecare tendinţă spre aspecte clinice, dar nu s-a confirmat.

Bătrîneţea. Se crede în popor că scăderea puterii la vîrsta înaintată este rezultatul declinului activităţii testiculare. Nivelul androgenilor urinari şi al 17-cetosteroizilor la bărbat este ceva mai scăzut, iar la taur nivelul androgenului testicular este diminuat [28], dar încă nu s-a stabilit dacă aceste nivele sînt suficient de diminuate pentru a provoca modificările senile. Mulţi endocrinologi clinicieni recunosc o menopauză masculină, care se produce cam la aceeaşi vîrstă ca menopauza femeilor. Ea se caracterizează prin scăderea puterii şi prin instabilitate vasculară şi alte fenomene asemănătoare celor ale menopauzei, şi poate fi adeseori ameliorată prin administrare de androgeni [24, 57].

Sediul producerii androgenilor testiculari. Canaliculele testiculului sînt aşezate într-o reţea de ţesut conjunctiv intercanalicular, care conţine, printre alte elemente celulare, un număr de celule epitelioide care seamănă cu celulele glandulare, celulele interstiţiale Leydig (fig. 609). Androgenii secretaţi de testicul trebuie să fie evident elaboraţi fie în canalicule, fie în ţesutul intercanalicular, sau în ambele. Că aceste canalicule nu sînt sursa principală de androgeni se vede din absenţa curentă a fenomenelor castrării după atrofia sau lezarea canaliculelor, cu condiţia ca ţesutul intercanalicu-

lar să rămînă în esenţă normal. Mai mult încă, creşterea canaliculelor nu este însoţită de o creştere a conţinutului de androgeni al testiculilor [28]. Dacă canaliculele nu constituie sursa de androgeni, este clar că ţesutul intercanalicular trebuie să îndeplinească această funcţie. Stimularea testiculului prin gonadotrofine are ca rezultat producerea manifestă de androgeni numai dacă celulele Leydig sînt vizibil influenţate [21]. Mari cantităţi de androgeni sînt secretate în mod evident de tumorile experimentale ale celulelor Leydig la şoareci şi de tumorile spontane ale celulelor interstiţiale la băieţi. În sfîrşit, modificările nivelului de androgeni testiculari la taur se însoţesc în mod paralel de modificări citologice adecvate ale celulelor Leydig [28]. Este aproape sigur că celulele Leydig sînt sediul de producere al androgenilor testiculari.

Se adună dovezi că estrogenii testiculari sînt secretaţi de canalicule, probabil de celulele Sertoli [31], deşi celulele Leydig pot de asemenea să participe la această funcţie.

Reglarea hipofizară a testicului. Testicului este sub controlul hipofizei, cum se vede din atrofia testiculelor şi apariţia modificărilor de castraţie după hipofizectomie, şi din restabilirea funcţiei testiculare complete după administrarea de substanţe gonadotrofice adecvate. Din cele două gonadotrofine hipofizare, hormonul foliculostimulator (FSH) şi hormonul luteinizant (LH) sau hormonul stimulator al celulelor interstiţiale (ICSH), în mod evident FSH nu are influenţă asupra producerii de androgeni cînd se administrează singur. Totuşi, ICSH purificat este capabil să declanşeze producerea unei cantităţi suficiente de androgeni pentru a readuce sistemul de reproducere la o stare esenţialmente normală.

Aceste studii au fost efectuate în primul rînd asupra şobolanului şi nu se ştie dacă principiile generale se aplică şi la om. S-a comunicat că alte preparate gonadotrofice, cum sînt cele din urina femeilor însărcinate şi alte fracţiuni hipofizare, ca extractele de hormon lactogen, declanşează producerea de androgen la nivelul testiculilor, dar cercetările în această problemă sînt incomplete.

La rîndul lor, testiculii influenţează producerea gonadotrofinelor de către hipofiză. Castrarea produce modificări citologice ale hipofizei, şi are ca rezultat creşterea conţinutului de gonadotrofine din hipofiză, sînge şi urină. Administrarea de androgeni la castraţi restabileşte compoziţia celulară normală a hipofizei şi reduce diversele nivele de gonadotrofine la normal. La indivizii intacţi, administrarea de androgeni face să scadă nivelul gonadotrofinei. Există prin urmare o reglare reciprocă între gonadotrofine şi producerea de androgeni.

Ca şi producerea de androgeni, producerea spermatozoizilor este sub controlul hipofizei. Hipofuncţia hipofizei are ca rezultat o spermatogeneză deficientă, iar extirparea hipofizei este urmată de încetarea spermatogenezei. Anumite preparate gonadotrofice sînt capabile să provoace precoce spermatogeneza la animalele nemature şi să restabilească spermatogeneza la animalele hipofizectomizate. Gonadotrofina hipofizară care influenţează în mod specific spermatogeneza este hormonul foliculostimulator (FSH); celelalte gonadotrofine, ICSH (sau LH) sînt fără efect direct asupra acestui

proces [21]. Aceste generalizări sînt bine stabilite pentru şobolani ; dar la om situaţia nu a fost complet cercetată, probabil în mare parte din cauză că la om nu se pot face experienţe controlate de acest gen. Absenţa spermatogenezei la om nu se compensează în mod corespunzător prin administrarea de gonadotrofine [12]. Într-adevăr, s-au putut constata leziuni la nivelul tubilor seminiferi, după administrarea de gonadotrofină corionică [40].

Deşi faptul pare paradoxal, injecţiile de testosteron favorizează spermatogeneza la animalele hipofizectomizate [45] ; mai izbitor este faptul că testosteronul restabileşte spermatogeneza după ce atrofia canaliculară a devenit pronunţată ca urmare a hipofizectomiei. Aceste observaţii au fost efectuate pe o serie de animale de laborator, inclusiv maimuţa. Mijloacele prin care testosteronul îşi exercită acţiunea sa gametogenă nu sînt cunoscute. Observaţia că implantele intratesticulare de testosteron menţin spermatogeneza în tubii învecinaţi mai bine decît în cei depărtaţi de implant sugerează că acţiunea în acest caz este directă [14]. Că acţiunea gametogenă a testosteronului nu este rezultatul proprietăţii sale androgene este sugerat de faptul că anumiţi alţi compuşi steroizi au o acţiune similară [45]. Printre aceste substanţe de notat este pregnenolona, care nu are alte acţiuni biologice manifeste [15].

Androgenii extratesticulari. Pe lîngă sediul testicular al producerii lor, substanţele androgene mai sînt elaborate în alte sedii, în special în glandele suprarenale şi în ovare, şi mai ales de tumorile acestor organe. Anumite tumori ale cortexului suprarenal la băieţi pot provoca pubertatea precoce, iar la femei, aceste tumori pot fi masculinizante în aşa măsură încît să provoace creşterea bărbii, hipertricoză generalizată, coborîrea tonalităţii vocii, şi chiar alopecie. După ablaţia tumoarei trăsăturile masculine regresează arătînd tumoarea ca sursă a androgenului. De obicei, aceste tumori sînt însoţite de o creştere a 17-cetosteroizilor urinari [55]. În adevăr, o asemenea creştere poate fi patognomonică pentru unele tumori suprarenale.

O serie de experienţe la animale au demonstrat că androgenii pot fi produşi de glanda suprarenală normală. La şobolanul înainte de pubertate, prezenţa de androgeni este indicată de citologia prostatei, asupra căreia castraţia nu are efect la această vîrstă, deşi suprarenalectomia este urmată prompt de atrofia tipică de castrare a acestui organ. S-a comunicat că administrarea de preparate adrenotrofice declanşează producerea de androgeni la şobolanii castraţi, dar nu la cei suprarenalectomizaţi. Androgenul suprarenal poate fi androstendiona, întrucît această substanţă androgenă a fost identificată în sîngele venos suprarenal al omului după administrarea de ACTH şi în sîngele suprarenalelor de bou [6].

Anumite tumori ovariene la femei sînt de asemenea virilizante, producînd o masculinizare comparabilă cu aceea din cazul tumorilor virilizante ale suprarenalelor. La unele specii de animale de laborator ovarele pot exercita acţiuni masculinizante în diferite condiţii experimentale, dintre care multe implică o modificare a stimulării gonadotrofice a ovarelor. La unele animale, androgenii sînt secretaţi în mod evident de celulele interstiţiale ale ovarului, în timp ce la alte specii se crede că celulele tecii interne au această funcţie.

BIBLIOGRAFIE

1. BARRY M. C., EIDINOFF M. L., DOBRINER K. şi GALLAGHER T. F. — *Endocrinology*, 1952, *50* : 587.
2. BEACH F. A. — *Hormones and behavior*, New York, Hoeber, 1948.
3. BLANDAU R. J. — *Amer. J. Anat.*, 1945, *77* : 253.
4. BLANDAU R. J. şi MONEY W. L. — *Anat. Rec.*, 1944, *90* : 255.
5. BLANDAU R. J. şi ODOR D. L. — *Anat. Rec.*, 1949, *103* : 93.
6. BLOCH E., DORFMAN R. I. şi PINCUS G. — *Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.)*, 1954, *85* : 106.
7. BROWN R. L. — *Amer. J. Obstet. Gynec.*, 1944, *47* : 407.
8. BRYSON M. J., SAMUELS L. T. şi GOLDTHORPE H. C. — *Endocrinology*, 1950, *47* : 89.
9. CAMPBELL H. E. — *Arch. Surg.*, 1942, *44* : 353.
10. CHANG M. C. — *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1950, *52* : 1 192.
11. CHANG M. C. şi PINCUS G. — *Physiol. Rev.*, 1951, *31* : 1.
12. DAVIS C. D., PULLEN R. L., MADDEN J. H. M. şi HAMBLEN E. C. — *J. clin. Endocr.*, 1943, *3* : 268.
13. DORFMAN R. I., COOK J. W. şi HAMILTON J. B. — *J. biol. Chem.*, 1939, *130* : 285.
14. DVOSKIN S. — *Amer. J. Anat.*, 1944, *75* : 289.
15. DVOSKIN S. — *Endocrinology*, 1949, *45* : 370.
16. EDWARDS E. A., HAMILTON J. B., DUNTLEY S. Q. şi HUBERT G. — *Endocrinology*, 1941, *28* : 119.
17. ELFTMAN H. — *Anat. Rec.*, 1950, *106* : 381.
18. GARDNER L. I. — *J. clin. Endocr.*, 1953, *13* : 941.
19. GRAYHACK J. T. şi SCOTT W. W. — *Endocrinology*, 1951, *48* : 453.
20. GREEN R. R. — *J. clin. Endocr.*, 1944, *4* : 335.
21. GREEP R. O., VAN DYKE H. B. şi CHOW B. F. — *Endocrinology*, 1942, *30* : 635.
22. GREULICH W. W., DORFMAN R. I., CATCHPOLE H. R., SOLOMON C. I. şi CULOTTA C. S. — *Monogr. Soc. Res. Child. Dev.*, 1942, *7* : 1.
23. HAMILTON J. B. — *J. Clin. Endocr.*, 1941, *1* : 570.
24. HAMILTON J. B. — cap. 17 din AMERICAN MEDICAL ASSOCIATION : *Glandular physiology and therapy*, ed. a 2-a, 1942.
25. HAMILTON J. B. — *Amer. J. Anat.*, 1942, *71* : 451.
26. HENDERSON V. E. şi ROEPKE M. H. — *Amer. J. Physiol.*, 1933, *106* : 441.
27. HOOKER C. W. — *Endocrinology*, 1942, *30* : 77.
28. HOOKER C. W. — *Amer. J. Anat.*, 1944, *74* : 1.
29. HUGGINS C. — *Physiol. Rev.*, 1945, *25* : 281.
30. HUGGINS C. şi McDONALD D. F. — *J. clin. Endocr.*, 1945, *5* : 226.
31. HUGGINS C. şi MOULDER P. V. — *Cancer. Res.*, 1945, *5* : 510.
32. HUGGINS C., STEVENS R. E. Jr. şi HODGES C. V. — *Arch. Surg.*, 1941, *43* : 209.
33. HURXTHAL L. M. — *J. clin. Endocr.*, 1943, *3* : 12.
34. KENYON A. T., KNOWLTON K., SANDIFORD I., KOCH F. C. şi LOTWIN G. — *Endocrinology*, 1940, *26* : 26.
35. KISS F. — *Z. Anat. Entw. Gesch.*, 1921, *61* : 455.
36. KOCH F. C. — *Physiol. Rev.*, 1937, *17* : 153.
37. KURZROK R. şi MILLER E. G. Jr. — *Amer. J. Obstet. Gynec.*, 1928, *15* : 56.
38. LUCAS W. M., WHITMORE W. F. şi WEST C. D. — *J. clin. Endocr.*, 1957, *17* : 465.
39. MacLEOD J. — p. 61—93 din ENGLE E. T., ed. : *Studies on testis and ovary ; eggs and sperm*, Springfield, Charles C. Thomas, 1952.
40. MADDOCK W. O. şi NELSON W. O. — *J. clin. Endocr.*, 1952, *12* : 985.
41. MANN T. şi LUTWAK-MANN C. — *Physiol. Rev.*, 1951, *31* : 27.
42. McCULLAGH E. P. şi JONES R. — *J. clin. Endocr.*, 1942, *2* : 243.
43. MELAMPY R. M. şi CAVAZOS L. F. — *Endocrinology*, 1953, *52* : 173.
44. MOORE C. R. — p. 353 din ALLEN E., ed. : *Sex and internal secretions*, ed. a 2-a, Baltimore, Williams & Wilkins, 1939.
45. NELSON W. O. — *Cold Spr. Harb. Symp. quant. Biol.*, 1937, *5* : 123.

46. PAPANICOLAOU G. N. şi FALK E. A. — *Science*, 1938, *87* : 238.
47. RAPFOGEL I. — *Endocrinology*, 1940, *27* : 179.
48. REYNOLDS S. R. M., HAMILTON J. B., DiPALMA J. R., HUBERT G. R. şi FOSTER F. I. — *J. clin. Endocr.*, 1942, *2* : 228.
49. RUBIN B. L., DORFMAN R. I. şi MILLER M. — *Endocrinology*, 1952, *51* : 463.
50. RUDOLPH G. G. şi SAMUELS L. T. — *Endocrinology*, 1949, *44* : 190.
51. SAMUELS L. T., McCAULAY C. şi SELLERS D. M. — *J. biol. Chem.*, 1947, *168* : 477.
52. SEMANS J. H. şi LANGWORTHY O. R. — *J. urol.*, 1938, *40* : 836.
53. SIMONSON E., KEARNS W. M. şi ENGER N. — *Endocrinology*, 1941, *28* : 506.
54. SODERWALL A. L. şi YOUNG W. C. — *Anat. Rec.*, 1940, *78* : 19.
55. TALBOT N. B., BUTLER A. M. şi BERMAN R. A. — *J. clin. Invest.*, 1942, *21* : 559.
56. VAN WAGENEN G. — *Anat. Rec.*, 1936, *66* : 411.
57. VEST S. A. şi BARELARE B. Jr. — *Clinics*, 1943, *1* : 1 216.
58. WEST C. D. — *Endocrinology*, 1951, *49* : 467.
59. YOUNG W. C. — *J. Morph.*, 1929, *48* : 475.

Indexul alfabetic

A

Aberația cromatică, 578
— sferică, 578
Ablația corticală, 460
— girusului postcentral, 460, 461
— lobului parietal, 461
Absorbția gastrică, 1 191
— intestinală, 1 202
— — a aminoacizilor, 1 204
— — — apei, 1 205
— — — electroliților, 1 205
— — — glucidelor, 1 203
— — — lipidelor, 1 203
— — — proteinelor, 1 204
— — influența glandelor endocrine, 1 203
Acalazia, 1 176
Acapnia, 1 037
Accelerina, 724
Accese adversive, 367
Acetil-coenzima A, 1 290
— — — produși sintetizați, 1 291
Acetilcolina, 168, 314, 749, 1 166, 1 167, 1 186
— acțiune la nivelul plăcii terminale, 170
— eliberarea ei, 169
Acetilcolinesteraza, 169, 170
Acetil, 1 298
Acetoacetil-coenzima A, 1 302
Acidoza, 1 242
— diabetică, 1 364
— metabolică, 710, 713, 1 066
— respiratorie, 710, 713
Acidul acetic, 1 291
— acetilacetic, 1 364
— adenilic, 908
— aminobutiric-γ, 233, 234
— amino-β-hidroxibutiric-γ, 234
— carbonic, 1 022
— cetoglutaric-α, 1 290
— cisaconitic, 1 290
— clorhidric, 1 179
— — — formare în celulele parietale, 1 180
— — — secreția, 1 179
— — — teorii asupra formării, 1 182
Acidul folic, 673, 674, 1 215
— folinic, 673, 674
— fumaric, 1 290
— glutamic, 1 204
— guanidin butiric-γ, 233
— guanidin propionic-β, 233
— izocitric, 1 290
— lactic, 1 296
— — semnificație, 1 296
— malic, 1 290
— mucoitin-sulfuric, 737
— oxalacetic, 1 290
— pantotenic, 1 290
— paraaminohipuric, 1 083
— piruvic, 1 291
— — semnificație, 1 291
— pteroilglutamic vezi acidul folic
— tetraiodacetic, 1 412
— triiodacetic, 1 412
Acizii grași, 1 299
— — esențiali, 1 305
— — valori normale, 1 300
Acomodația ochiului, 81, 109, 546
— — amplitudine, 549
— — la distanță, 546
Acromegalia, 1 339
ACTH vezi adrenocorticotrofina
Actina, 151
Activarea în contracția musculară, 155
— miocardului parietal, 783
— septului interventricular, 783
— ventriculară, 780
— — detalii, 784
— — faza inițială, 785
— — și complexul QRS, 785
Activitatea cardiacă, 1 234
— — la om, 924
— — — — metode de măsurare, 924
— de reverberație, 616
— electrică a creierului, 612
— — — — continuă, 612
— — — — de vîrf focală, 614
— — — — lentă, 613
— — — — potențiale evocate, 616
— — — — rapidă, 613

Activitatea locomotorie, 1 258
— — deficite de reglare, 1 259
— — măsurare, 1 258
— — ritm normal, 1 258
— motorie, reglare, 1 258
— osmotică a ficatului, 1 122
— — — plasmei, 1 122
— — — rinichiului, 1 122
— vasomotorie, 891
— — metode de studiu, 892
— vasomotorie, reglare chimică, 905
— — — — prin corpusculii aortei, 905
— — — — — — carotidieni, 905
— — — directă, 892
— — — indirectă, 892
— — — nervoasă, 895
— — — parasimpatică, 896
— — — prin centrii superiori, 905
— — — simpatică, 896
— — — somatică, 896
Actomiozina, 151
Acțiunea de a mînca, 1 256
— dinamică specifică, 337, 1 249
— — — a glucidelor, 1 307
Acuitatea de vernier a puterii de aliniere, 606
— vizuală, 578
— — compoziția luminii, 578
— — erori de refracție, 578
— — — normale, 578
— — factorii dioptrici, 578
— — — privind stimulii, 579
— — mărimea pupilei, 578
— — mecanism, 579
— — și nivelul de iluminat, 582
— — teste clinice, 583
— — variații ale fixării, 578
Adaptarea la întuneric, 566, 569
— — — factorii care o influențează, 567
— — — stimularea bastonașelor, 569
— la lumină, 566
— — — curba, 568
Adenohipofiza, 1 333
— efectele ablației, 1 333
— — — asociată cu pancreatectomia, 1 348
— funcții metabolice, 1 346
— — — depozitele de glicogen tisular, 1 346
— — — glucoza sanguină, 1 346
— — — metabolismul grăsimilor, 1 347
— — — sensibilitatea la insulină, 1 348
— — — utilizarea hidraților de carbon, 1 347
— hormonii ei, 1 334
Adenomul paratiroidian, 1 435
— tiroidian, 1 418
Adenozindifosfatul, 1 286
Adenozintrifosfatul, 1 234, 1 286
ADH vezi hormonul antidiuretic
Adiadocokinezia, 398
Adipokinina, 1 306
Adrenalina, 315, 749, 872, 894, 908, 947, 994, 1 166
— acțiune asupra inimii, 1 402
— — — metabolismului glucidic, 1 403
— — — — — sediul acțiunii, 1 405
— — — musculaturii netede, 1 403
— — — — scheletice, 1 401
— — — vaselor, 1 402
— acțiuni diverse, 1 406
— comparație cu acțiunea noradrenalinei, 1 401
— controlul secreției, 1 406
— natura chimică, 1 399
Adrenocorticotrofina, 1 334, 1 337
— controlul secreției, 1 396
— influența adrenalinei asupra secreției, 1 397
— — asupra biogenezei steroizilor suprarenali, 1 395
— — hipoglicemiei, 1 396
— — leziunilor hipotalamice, 1 397
— — stressurilor asupra secreției, 1 396
Adrenocromii, 1 400
Adrenolutina, 1 400
Aerodontalgia, 483
Aerul alveolar, 1 016, 1 018
— — relații cu aerul expirat, 1 031
— curent, 1 005
— expirat, 1 013, 1 016
— — temperatura, 1 015
— inspirat, 1 016
— pulmonar, temperatură, 1 012
— respirat, 1 013
— — compoziție, 1 013
— — proprietăți, 1 013
Afakia, 555
Afazia, 631
— amnestică, 633
— ca o deficiență intelectuală, 633
— motorie, 631
— senzorială, 633
— vorbirea automată, 632
— — emoțională, 632
Afectivitatea, 464
Aferențe viscerale, 478
— — parasimpatice, 501
— — senzoriale, 503
— — — simpatice, 503
— — — somatice, 503
— — simpatice, 501
ASAB vezi acidul aminobutiric-γ
Agenți gușogeni, 1 424
— simpaticomimetici, 1 400
— tireoinhibitori, 1 424
— — mecanism de acțiune, 1 425
— — naturali, 1 425
Agenzie, 407
Aglutinarea serologică, 677
Aglutininele, 677
Aglutinogene, 677

Agnozia, 631
— auditivă, 633
— degetelor, 631
— tactilă vezi astereognozia
— vizuală, 631
Agrafia, 632
Akinezia, 622
Alanina, 1 204
Albastrul Evans, 665
Albuminele, 716
Alcaloza metabolică, 710, 713, 1 066
— prin deficiență de potasiu, 1 124
— respiratorie, 710, 713
Alcool dehidrogenaze, 1 288
Aldolaza, 1 287, 1 288
Aldosteronul, 334, 1 110, 1 126, 1 382, 1 383, 1 389
— controlul secreției, 1 398
— influența hipofizectomiei, 1 395
— stimulii ce coordonează secreția, 1 111
Alexia vezi cecitatea verbală
Alimentele, 1 158
— acțiune laxativă, 1 212
— producere de căldură suplimentară, 1 248
Aliquoreea, 1 145
Alocortexul vezi arhipalium
Aloxanul, 1 359
Alungirea mușchiului, 156
Alveolele pulmonare, 1 016
— — alimentația cu sînge, 1 017
— — funcția lor, 1 016
— — gradientul mediu de presiune al membranei, 1 018
Ambliopia, 546, 598
Amenoreea, 1 448
Amestecul culorilor, 584
— de gaze din plămîni, 1 005
— — — — — metode analitice, 1 005
— metabolic, 1 242
— — valoare energetică, 1 235
Ametropia, 550, 556
Amidaze, 1 287
Amidonul, 1 158, 1 173
— căldura de ardere specifică, 1 232
Amilaza, 1 273, 1 288
— intestinală, 1 198
— pancreatică, 1 161, 1 198
— salivară, 1 159, 1 161, 1 172
Aminoacizii, 1 308
— corelația cu ciclul acizilor tricarboxilici, 1 315
— esențiali, 1 309
— neesențiali, 1 309
— sursele, 1 308
— — administrarea parenterală, 1 309
— — produșii de digestie, 1 308
— — proteinele tisulare, 1 308
— utilizare, 1 309
Aminobutirilcolina-γ, 233
Aminooxidaza, 859
Aminopeptidaza, 1 160, 1 198
Amoniacul, transportul tubular, 1 102
Amoniogeneza renală, 710, 1 102
Amplificator electrocardiografic, 770
— electronic, 770
Anabolismul, 1 230
Analiza factorială, 809
Analizorul de azot, 1 005
Androgenii, acțiune, 1 485
— — glanda sebacee, 1 487
— — grăsimea subcutanată, 1 488
— — metabolismul, 1 488
— — musculatura, 1 488
— — părul, 1 486
— — pielea, 1 487
— — scheletul, 1 488
— — sistemul genital, 1 485
— — — vascular, 1 488
— — vocea, 1 488
— chimie, 1 483
— extratesticulari, 1 492
— — ovarieni, 1 492
— — suprarenali, 1 492
— în diferite perioade ale vieții, 1 489
— — — — — — bătrînețea, 1 490
— — — — — — maturitatea sexuală, 1 490
— — — — — — pubertatea, 1 489
— metabolism, 1 483
— metode biologice de determinare, 1 484
— — chimice de determinare, 1 485
— — — — — metoda Zimermann, 1 485
— testiculari, sediul producerii, 1 490
Androstendiona, 1 492
Androsteroni, 1 483, 1 484
Anemia drepanocitară, 675
— megalocitară, 673
Anevrismul arterio-venos, 849
Angina, 474
Angiotonina, 894, 909, 947
Anhidraza carbonică, 703, 708, 1 024, 1 181, 1 288
Animalul decerebrat la nivelul inferior, 293
— — — — superior, 295
— homeoterm, 1 262
— poikiloterm, 1262
— spinal, 293
Anosmia, 407
Anoxemia, 1 033
Anoxia, 1 033, 1 068
— acută, 1 036
— anemică, 1 033, 1 035
— anoxică, 1 033, 1 034
— cronică, 1 036, 1 070
— de altitudine, 1 070
— fulminantă, 1 035
— histotoxică, 1 033, 1 034

Anoxia stagnantă, 1 033
— tisulară, 1 071
Ansa lenticulară, 352
Anticoagulanți, 738
Anticolinesterazele, 171
Anticorpi, 686
Andiureza, 1 125
Antitrombina, 736
Antitromboplastina, 737
Antrul piloric, 1 190
Aorta ca rezervor elastic, 868
Apa, aportul zilnic, 1 127
— corporală totală, 1 127
— transportul tisular, 1 104
Aparatul Barcroft-Warburg, 1 284, 1 285
— Howard-Dolman, 598
— stereotoxic, 326, 898
Apeductul Sylvius, 1 134
Apetitul, 506, 1 254
Apneea, 1 002, 1 063
— expiratorie, 1 046
— inspiratorie, 1 046
Apneuza, 1 046, 1 048, 1 052
Apoenzima, 1 286
Apoferitina, 672
Apraxia, 631
Arabinoza, 1 203
Arahnoida, 1 136
Arcul aortic, 324
— reflex bisinaptic, 263
— — monosinaptic, 194, 219, 263, 281
— — multisinaptic, 194, 219
— — simplu, 71
— — somatic, 71
— — vegetativ, 71
Areflexie postsecțională, 279
Arginaza, 1 316
— hepatică, 1 161
Arginina, rol în sinteza ureei, 1 316
Argininvasopresina, 330
Arhicerebel, 389
Arhicortex, 343
„Arhipallium", 641, 649
Aria, 4, 348
— 6, 348, 350
— 8, 348, 366, 367, 623
— 13, efectul extirpării bilaterale, 624
— 17 vezi aria striata
— 18, 349, 367, 603, 607
— 19, 349, 367, 603, 607
— 22, 367
— 24, efectele leziunii ei, 649
— entorinală 641
— FA, 348
— FB, 348
— FC, 348
— FD, 348
— facilitatorie reticulară laterală, 374
— inhibitorie reticulară, 374
— — pentru globii oculari, 366
— motorie primară, organizare somatotopică, 363
Aria motorie primară, întinderea ei, 363
— — secundară, 365
— — suplimentară, 365, 643
— — — întinderea ei, 363
— OA, 349
— OB, 349
— OC, 349
— PB, 348
— PC, 348
— peristriată, 603
— striată, 349, 367, 603
— — funcția vizuală, 607
— vizuală primară vezi aria striată
— vizuală corticală, 602
— — — organizare topografică, 603
Ariile 3-1-2, 347, 348
— 9-12, 347, 348
— auditive, 536
— de asociație, 611, 623
— — — frontală, 623
— — — parietotemporopreoccipitală, 623
— — — temporală anterioară, 623
Aritmiile, 790
— cauza, 790
— cu frecvență cardiacă crescută, 801
— sinuzale, 790
Arneth, formula lui, 681
Arterele coronare, 812, 816
— — anastomoze, 814
— — efectul frecvenței cardiace, 817
— — fluxul sanguin, 815
— — fluxul total în cursul diastolei, 817
— — — — — — sistolei, 817
— — influența acetilcolinei, 820
— — — adrenalinei, 820
— — — anoxemiei, 819
— — — noradrenalinei, 820
— — — pitresinei, 821
— — — presiunii aortice, 817
— — — stimulării ganglionului stelat, 818
— — ocluzia experimentală, 813, 819
— — ramura circumflexă, 813
— — reglarea chimică, 819
— — — nervoasă, 818
— — volumul circulant, 817
— mezenterice, 871
Arterenolul vezi noradrenalina
Arteriola aferentă glomerulară, 1 082
— eferentă — , 1 082
Arteriolele, musculatura, 869
Ascita, 889
Ashby, metoda lui, 671
Astereognozia, 631
— prin anestezie, 962
Astigmatismul, 553, 578
— regulat, 554
— testare, 554
AT 10 vezi dihidrotahisterolul
Ataxia, 396
Atelectazia, 996

Atetoza, 380
ATP, 151
Atriul, excitația lui, 774
Atrofia musculară progresivă, 181
Atropina, 314, 1 166, 1 170, 1 182, 1 186, 1 195
Audiograma, 519
Audiometria, 519
Autoexcitarea, 653
Autointoxicația intestinală, 1 214
Automatismul cardiac, 179, 774
— epileptic, 616
Autopropagarea, 70
Autoreglarea funcției renale, 1 085
Autotopognozia, 631
Autotransplantarea, 1 443
Auzul, 407, 512
— amortizarea, 515
— egalizarea impedanței, 514
— — presiunii statice, 516
— mecanismul transmițător, 512
— rezonanța, 513
— supraîncărcarea, 515
Axoplasma, 168
Axul bază-apex cardiac, 785
Azotul, importanță fiziologică, 1 015
— ureic, efectul ablației ficatului, 1 317

B

Balanța lichidiană, 1 127
— — modificări patologice, 1 128
— — — — creșterea hipertonă a volumului, 1 130
— — — — — izotonă, — —, 1 130
— — — — — hipotonă — —, 1 130
— — — — reducerea hipertonă, — —, 1 129
— — — — — hipotonă — —, 1 128
— — — — — izotonă — —, 1 129
— — normală, 1 127
Balism, 380
Banda A din fibrila musculară, 152
— H — — — , 152
— I — — — , 152
— anizotropă vezi banda A
— izotropă vezi banda I
Bariera hematoencefalică, 1 146
— — anatomie, 1 146
— — concepția de ultrafiltrat, 1 146
— — fiziologie, 1 148
— hematolichidiană, 1 146
— — anatomie, 1 146
— — fiziologie, 1 148
Baza, definiție, 696
Baza-tampon, 703
Bazinet extrarenal, 1 079
— intrarenal, 1 079
Bazofilele, 681, 686
Bătăi, cuplate, 795
— ectopice, 793, 795
— — ventriculare, 793
— premature atriale, 793
— — interpolate, 793
— — nodale, 793, 794
Belul, 513
Benemidul, influență asupra secreției tubulare, 1 098
Benzi supresoare, 357
Betaina, 1 305, 1 306,
Bicarbonatul, transportul tubular, 1 100
Bila, 1 156, 1 200
— compoziție, 1 200
— evacuare, 1 201
— hepatică, 1 200
— veziculară, 1 200
Bilanțul energetic, 1 235
Bilirubina, 672
Biotina, 1 215
Bioxidul de carbon, acțiune tampon fiziologică, 707
— — — alveolar vezi respirația
— — — combinat, 1 022
— — — concentrație în sînge, 1 022
— — — curba de disociere în sînge, 1 022
— — — debit în efort muscular, 1 250
— — — — — stare de veghe, 1 250
— — — — — timpul somnului, 1 250
— — — — mediu normal, 1 250
Blastocistul, 1 460
Blocajul ritmului α, 613
Bloc A—V, 792, 795
— A—V complet, 797
— A—V de gradul I, 777
— A—V — — II, 797
— A—V — — III, 797
— anodic, 110
— catodic, 110
— complet de ramură, 798
— — — — dreaptă, 761, 800
— — — — stîngă, 800
— de conducere de gradul I 779, 780
— de depolarizare, 110
— de gradul I, 795
— — — II, 796
— — — III, 797
— de hiperpolarizare, 110
— de inactivare, 110
— de ramură dreaptă, 799
— — — stîngă, 799
— S—A, 795
— — incomplet, 795

Boala Addison, 1 378
— Basedow vezi hipertiroidia
— chesonierilor vezi boala de decompresiune
— Christmas, 731
— de decompresiune, 1 015
— hemoragică a nou-născutului, 727
— — datorită anticoagulanților, 737
— neuronilor motori superiori, 369
— Parkinson, 381
— Raynaud, 320
— Recklinghausen, 1 435
— Simmonds, 1 333
Bolile mecanismului contractil, 185
— neuronului motor inferior, semne, 181
Bolile unității motorii, 180
Bomba colorimetrică Bertholet, 1 232
Bradicardia sinuzală, 791
Bromsulfaleina, 932
Bronhospirometrie, 1 006
Bulbul duodenal, 1 190
— olfactiv, 499
— rahidian, activitate electrică, 1 051
— — excitare electrică, 1 046
— — înregistrare electrică, 1 049
— — secționare cu vagii indemni, 1 047
— — — după vagotomie, 1 048
Butoni sinaptici, 203
— terminali vezi butonii sinaptici

C

Cadaverina, 1 213
Calciferol vezi vitamina D
Calciul, absorbție, 1 432
— excreție, 1 432
— osos, 1 431
— plasmatic, 828, 1 432
— și coagularea sîngelui, 733
Calea auditivă, 534
— — centrifugă, 535
— — organizare topografică, 536
— corticopontină, 352
— corticopontocerebelară, 352
— corticospinală vezi calea piramidală
— corticostriatopalidală, 352
— dentotalamocorticală, 352
— frontopontină, 352, 623
— hipotalamohipofizară, 326
— Lissauer, 444, 450
— mamilotalamică Vicq d'Azyr, 326
— mamilotegmentală, 326
— piramidală, 147, 349
— — fibre mielinizate, 350
— — origine, 350
— — răspunsurile D și I, 352
— — viteza de conducere, 353
— reticulospinală, 147, 374
— spinobulbară, 445
— spinocerebelbasă dorsală, 145, 146
— — ventrală, 147
— spinotalamică, 146, 444, 445, 450
— — decusația, 444
— — origine, 444
— spinotectală, 445
— vestibulospinală, 147, 374
Calicele, 1 079
Caloria, 1 231, 1 233
Calorimetria, 1 232
— directă, 1 235, 1 284
— — metode tehnice, 1 237
— indirectă, 1 237, 1 284
— — aparatul Benedict-Roth, 1 239
— — — Haldane, 1 240
— — — Krogh, 1 239
Calorimetria indirectă aparatul Sanborn, 1 240
— — consumul de oxigen, 1 239
— — producerea CO_2, 1 238
— — valoarea calorigenă a oxigenului, 1 240
Calorimetrul respirator Atwater-Rosa-Benedict, 1 239
Canalele colectoare renale, 1 081
— semicirculare, 298
— — corelații clinice, 302
— — funcție, 299
— — mecanism de stimulare, 300
— — reacțiile calorice, 302
Canalul Schlemm, 557
Capacitatea funcțională de rezervă respiratorie, 1 005
— — reziduală, 992
— inspiratorie, 992
— maximă de reabsorbție tubulară, 1 097
— — de secreție tubulară, 1 097
— pulmonară totală, 999
— respiratorie maximă, 999
— vitală, 889, 992, 999
— — măsurată în timp, 998
Capilarele atipice, 978
— — ale corpului ciliat, 978
— — ale plexurilor coroide, 978
— — glomerulare, 978
— — splenice, 978
— — sinusoide hepatice, 978
— a—v, 965
— peritubulare, 1 082
— propriu-zise, 965
— schimbul de substanțe solvite, 1 122
Capsula Bowman, 1 080
Carbaminhemoglobina, 1 022, 1 023
Carbamino, ionul, 703
Carbohidrazele, 1 160
Carboxihemoglobina, 679
Carboxipeptidazele, 1 160, 1 288

Carcinomul prostatei, influența androgenilor, 1 486
Cardia, 1 156, 1 175
— inervație, 1 176
Cardiometru, 893
Cardiospasm, 1 176
Carioliza, 669
Castrația, efecte, 1 482
Catabolismul, 1 230
Catalaza, 1 288
Căile de tip „feed-back", 352
— extrapiramidale ale scoarței cerebrale, 351
— — — — — caracteristici, 351
— nervoase, proprietăți speciale, 112
— olfactive centrale, 501
— reflexe, 264
— senzitive ale măduvei spinării, 443
— — — — — laminarea, 445
— spinale fibro-extrinseci, 145
— — — — ascendente, 145
— — — — descendente, 147
— — — propriospinale, 145
— — proprietăți, 143
— — structura fibrelor, 144
— vizuale centrale, 599
Căldura de ardere specifică, 1 232
— pierderea, 1 266
— — fizică, 1 266
— — — prin conducție, 1 267
— — — — evaporarea apei, 1 268
— — — — radiație, 1 266
— — fiziologică, 1 276, 1 286
— — — prin aparatul respirator, 1 268
— — — — piele, 1 268
— — la cline, 1 268
— — mecanisme, 1 271
— — viteza, 1 270
— producere, 1 265
— — modificări, 1 266
Cecitatea pentru culori, 587
— — — clasificare, 587
— — — fenomene subiective, 589
— — — luminozitatea spectrului, 588
— — — teste, 590
— psihică, 630
— verbală, 633
Cefalinele, 1 162, 1 299
Celulele argentafine gastrice, 1 155
— bastonașe, 562, 565, 567, 569, 571
— Betz, distribuția lor în raport cu mușchii individuali, 362
— centru de comandă, 774
— conuri, 562, 571
— excitabile, 70
— Golgi de tip II, 344
— interstițiale Leydig, 1 490, 1 491
— mucoase gastrice, 1 155,
— parietale gastrice, 1 155, 1 179
— principale gastrice, 1 155, 1 179, 1 183
— Purkinje, 204
— Renshaw, 260
— Rouget, 967
Celulele sanguine, 661
— — formare, 666
— — volumul relativ, 661
— Sertoli, 1 475, 1 491
Celulozele, 1 158, 1 212
Cenestezia, 425
Centipoise, 839
Centrii hipotalamici, activare, 336
— — — teoria glucostatică, 336
— — — — termostatică, 337
Centrul, 1 048, 1 052, 1 057
— de comandă cardiac, 748
— — — — propagarea activității, 749
— — — migrator, 792
— de hrănire, 335
— depresor, 899, 900
— de salivație, 1 171
— inspirator, 1 052
— pneumotaxic, 1 047, 1 048, 1 052, 1 057
— presor, 899, 900, 901
— respirator bulbar, 1 048, 1 071
— — — izolat, 1 052
— vasomotor bulbar, 898
— — — organizare funcțională, 898
— — — reglare chimică, 905
— — — — — acțiune asupra arteriolelor, 907
— — — — — acțiune directă asupra centrului, 906
— — — — — diferite substanțe, 908
— — — — — hormonii, 908
— — — — — metaboliții, 907
— — — — — — bioxidul de carbon, 907
— — — — — — oxigenul, 907
— — — — — prin corpusculii aortici, 905
— — — — — prin corpusculii carotidieni, 905
— — — reglare nervoasă, 901
— — spinal, 897
Cerc de difuziune, 547
Cercuri senzoriale Weber, 429
Cerebelul, 387
— anatomie funcțională, 390
— calea servomecanismului, 400
— controlul mișcărilor voluntare, 396
— corelații clinice, 397
— echilibrul, 392
— funcții, 392
— localizare, 390
— multiplicitatea impulsurilor, 390
— organizarea anatomică, 387
— — somatotopică, 391, 392
— orientare, 387
— proiecție, 390
— relații cerebelocerebrale, 399
— tonusul, 393
— tulburările de mers, 397
— — — ortostatism, 397
— — — tonus, 397

Cerebelul, tulburările mișcărilor voluntare, 398
— zonele corticonucleare, 388
Cetogeneza, 1 364
Cetonemia, 1 302
Cetonuria, 1 360
Cetopregnen, 1 446, 1 465
Cetosteroizii 17-androgeni, 1 388
— — neutrii, 1 386
— — urinari, 1 483, 1 485
Chemoreceptorii corpusculului aortic, 1 043, 1 067
— de la bifurcația carotidei comune, 1 067
Chiasma optică, 600
Chilomicroni, 981, 1 203
Chimiotaxia, 685
Chimopapaina, 1 289
Chimotripsina, 1 289
Chimotripsinogenul, 1 198
Cianoza, 1 036
Ciclul acizilor grași Lynen, 1 302
— — — — corelații cu ciclul acizilor tricarboxilici, 1 302
— — tricarboxilici, 1 297
— anovulator, 1 449
— cardiac, componențe electrice, 765
— cardiac, fenomene mecanice, 745, 752
— — — — măsurători, 751
— Cori, 1 296, 1 404
— estral, 1 443
— fierului, 672
— Krebs vezi ciclul acizilor tricarboxilici
— izohidric din eritrocite, 1 024
— menstrual, 1 443, 1 447
— — comparație cu ciclul estral, 1 452
— — factori endocrini, 1 449
— — perioada de preovulație, 1 448
— — — menstruală, 1 447
— — — progestativă, 1 448
— — reglarea funcției ovariene, 1 445
— — relație cu ovarul, 1 448
— ornitrinei, 1 316
— ovulator, 1 449
— vital al ovarelor, 1 458
— vizual, fotochimie, 570
Cimentul intercelular capilar, 966, 967, 968
Circuit echivalent, 79
— — al unui axon, 90
Circulația, 833
— bronșică, 911
— capilară, 965
— cardiacă, 812
— — anatomia funcțională, 812
— — reglarea chimică, 819
— — — mecanică, 815
— fizica ei, 833
— hemodinamica ei, 833
— limfei, 981
Circulația limfei, influența metaboliților, 982
— pulmonară, 911
Circumvoluția cingulară anterioară, 649
— Heschl, 630
Cistina, 1 204
Cistometria, 1 218
Cistometrogramă, 1 218
— spinală, 1 224
Citoarhitectonia scoarței cerebrale, 343
Citocromul, 714
Citotrofoblastul, 1 462
Cîmpul frontal al ochiului, subdiviziuni, 367
— nervos periferic, 435
— — principal, 435
— vizual, 595
— — perimetria lui, 596
Cîmpurile rădăcinii senzoriale, 436
Citul respirator în sinteza glucidelor din glucide, 1 308
Clacmentul de deschidere a valvulei mitrale, 762
Clamparea potențialului, 96, 98
— voltajului, 96
Claudicația intermitentă, 474
Clearance-ul, formula, 1 086
— glucozei, 1 086
— inulinei, 1 086, 1 087
— metode de măsurare, 1 087
— PAH, 1 086
— studii asupra, 1 086
Climacterium, 1 459
Clonusul, 275
Clorul, absorbție intestinală, 1 205
— ionii, 34, 49
— transportul tubular, 1 100
Coagulanții, 738
— cloramina T, 738
— naftochinona, 738
— ninhidrina, 738
— papaina, 738
— stafilocoagulaza, 738
— tripsina, 738
— — de soia, 738
— veninul de viperă, 738
Coagularea excesivă, 739
— sîngelui, 720
— — inhibitorii naturali, 736
— — și hemostaza, 739
— — și contactul cu suprafața, 733
— — teoria, 733
— — teste, 733
Coasa creierului, 1 135
Coastele, 991
— mișcările lor în respirație, 1 002
Cobaltul, rol în hematopoeză, 674
Coeficientul de inervație al mușchilor, 165
— respirator, 1 014, 1 240
— — factorii care-l influențează, 1 242
— — neproteic, 1 242
— — pentru glucide, 1 241
— — — lipide, 1 241

Coeficientul respirator pentru proteine, 1 241
Coenzima A, 1 290
Coenzima, noțiunea de 1 286
Cohleea, 523
— activitate electrică, 527
— căile de conducere, 531
— — — — aeriană, 531
— — — — osiculară, 531
— — — — osoasă, 532
— epiteliul senzorial, 522
— excitarea, 523
— funcția, 523
Colagoge vezi colecistagoge
Colateralele fibrelor corticospinale, 371
Colecistagoge, 1 201
Colecistokinetice, 1 201
Colecistokinină, 1 202
Colereza, 1 201
Colesterolul, 1 162, 1 214
— esterificat, 1 299
— liber, 1 299
— rol în formarea corticosteroizilor, 1 386
— valori normale, 1 300
Colina, 1 305, 1 306
Colinacetilaza, 170
Coloana Clarke, 145
Coloanele albe posterioare, 447
— — — corelații clinice, 448
— — — funcțiile senzoriale, 448
Coloidul tiroidei, 1 411
Colonul, 1 208
— mișcările antiperistaltice, 1 209
— mișcările autogene, 1 208
— — exogene, 1 208
— — propulsive, 1 209
— — segmentare, 1 208
— presiunea, înregistrarea la om, 1 209
— unde de presiune, 1 209
Columela, 521
Compensația în recuperarea motorie, 373
Complexul acetilcolină-receptor, 1 168
— carbaminoproteinic, 708
— curara-receptor, 171
— QRS, 750, 766, 807
Complianță, 1 000
Componentul tromboplastinei plasmatice, vezi factorul IX
Comportamentul de hrănire, 1 256
— forțat de explorare, 647
Compusul E Kendall vezi cortizonul
— F Kendall, vezi hidrocortizonul,
Compușii macroergici, 1 230
Concentrația corpusculară medie a Hb, 671
Concentrația, definiție, 1 078
— ionică în celule, 30, 33
— — — lichidul interstitial, 30, 33
— — — mușchi, 33
— — — — și potențialele electrice, 31
— osmolară a sîngelui, 693
Concentrații ionice neschimbătoare, 56
Condensator, 45
— capacitatea, 45
Conducerea impulsurilor nervoase senzoriale, 438
— în axonii în curs de regenerare, 131
— în axonii nematuri, 131
— nervoasă, 85
— — biofizica, 85
— — proprietăți de transmisie, 85
— sincițială, 175
Conductanța sodiului, 178
Conductibilitatea în salturi, 84
— sinapsei, 191
Conductivitatea, 70
Conductori, 44
Confuzia culorilor, 588
Coniocortex, 348
Constanta aparentă de disociație a acidului slab, 704
— de difuziune, 36
— — spațiu, 93
— — timp, 93
— dielectrică, 44
Consumul de oxigen cerebral, 952
Contractura, 186
— „fiziologică", 186
— „miotatică", 186
Contracția atrială, 753, 917
— — izometrică, 917
— — prematură, 793
— musculară, 156
— — clasificare, 157
— — corelația între lungime și tensiune, 161
— — fenomenele ce o determină, 150
— — izometrică, 156
— — izotonică, 156
— — ritmul de descărcare centrală, 165
— — susținută, cauze, 475
— musculară tetanică, 159, 160
— — — completă, 161
— — — incompletă, 160
Contrastele de culori, 585
Convenția electrocardiografică, 771
Coreea, 380
Cordotomia, 446, 479
Corneea, 544
— nutriția, 557
„Corpii Bingham", 649
Corpii cetonici, 1 301, 1 364
— mamilari, 649
Corpul ciliar, 548
— galben, 1 446, 1 448
— geniculat extern, 600, 601
— — — proiecția retinei, 602
— Luys, 378
— masa slabă, 1 245
— — țesutului activ, 1 245
— suprafața cutanată, 1 245
— — de iradiere, 1 245
— volumul, 1 244
Corpusculii carotidieni, 1 399

Corpusculii Golgi, 250, 251, 258, 262, 425
— gustativi, 491
— Meissner, 425
— tactili, 423
— uriași Pacini, 423, 425
Cortexul auditiv, 536
— homotipic, 348
— limbic, efectele excitării, 643
— motor cîmpurile reprezentării musculare, 360
— — focarele reprezentării musculare, 360
— — organizare somatotopică, 357
— — — — dovezi obținute prin înregistrarea căii piramidale, 361
— — — — — — — — unui singur mușchi, 359
— — proprietăți de excitabilitate, 355
— — — — — depresiunea difuză, 356
— — — — — extincția, 355
— — — — — facilitarea, 355
— — — — — inervația reciprocă, 355
— — — — — inhibiția, 356
— — — — — labilitatea, 356
— — — — — latența, 355
— — — — — postdescărcarea, 355
— — răspunsul mușchiului la excitarea lui, 359.
— — răspunsuri autonome, 367, 368
— orbitofrontal, 623
— — efectele extirpării, 623
— orbitoinsulotemporal, 641
— parastriat, 603
— periamigdalian, 641
— piriform, 648
— prepiriform, 641
— senzorial, 457
— — activitate electrică, 458
— — aria somatică I, 459
— — — — II, 459
— — — somatosenzorială potențială, 457
— — — somatovisceral, 458
— — — somatoviscerosenzorială, 462
— — arii motorii, 461
— — — senzoriomotorii, 461
— — experiențe de ablație, 460
— — funcții, 462
— — proiecții, 457
— — stimulare electrică, 457
— suprarenal, 1 377
— — ablația, efecte, 1 377
— — biogeneza hormonilor, 1 386, 1 387
— — derivații tetrahidro, 1 387
— — hormonii, 1 382
— — produși de excreție, 1 385, 1 387
— — — — secreție, 1 384
— — raport cu hipofiza, 1 394
— — structură histologică, 1 377
Corticosteronul, 1 383, 1 384, 1 387, 1 389
— influență asupra rinichiului, 1 110
Cortizolul vezi hidrocortizonul
Cortizolul Δ-1 vezi prednisolon
Cortizonul, 1 383, 1 384, 1 387, 1 389
— efect asupra artritei reumatoide, 1 393
Cotromboplastina, 724
Coulomb, legea lui, 42
Coulombul, 42
Creierul izolat, 613, 620
Crenelația eritrocitelor, 676
Cretinismul, 1 415
Criptorhidia, 1 477
Cristalinul, 544, 548
— nutriția, 557
— puterea de refracție, 549
Cromohematoxilina, 331
Cromozomul X, 682
Cronaxia, 80
Cruțarea maculei, 606
Cuantum filtrat, 1 087
Culori complementare, 585
— primare, 584
Cuplaj excitație-contracție, 150, 154
Cuproproteine, 1 286
Cuprul, rol în hematopoeză, 674
Curara, acțiune competitivă cu acetilcolina, 171
Curba de audibilitate, 562
Curba de intensitate-durată, 79, 80, 109, 183
— — titrare, 705
— — toleranță la glucoză, 1 362
Curba de vizibilitate, 562
— pletismografică a antebrațului, 905
— presiune-volum a vezicii vezi cistometrograma
— Price-Jones, 670
Curbele de absorbție a gazelor din sînge, 701, 702
— — disociație ale acizilor tampon, 705
Curentul constant, 92
— local de circuit, 83
— sanguin în aortă, 849
— — într-un ciclu cardiac, 849
Curenții faradici, 183
— galvanici, 183
— sarcoplasmici longitudinali, 155
Curgerea laminară, 848
— lichidelor, 848
— — laminară, 848
— — staționară, 849
— — turbulentă, 848
— — viteza critică, 848

Debitul cardiac, 866, 883, 911, 925, 926
— — reglare, 910
— filtratului glomerular, 1 079
— masă, 1 078
— masiv, 1 090
— plasmatic renal, 1 079, 1 084
— — — influența presiunii arteriale, 1 085
— pulmonar, 911, 925
— sanguin, metodă de evaluare, 931
— — reglare arteriolară, 842
— — renal, analiză fiziologică, 1 083
— sistolic, 756, 866, 868, 911, 913
— volum, 1 078
Decarboxilaze, 1 287
Decibelul, 513
Declivis cerebelli, 390
Dedublarea primului zgomot cardiac, 757
Defecația, 1 211
Defectul Hageman, 733
Defibrinarea, 661
Degenerarea celulei nervoase, 131
— retrogradă, 132
— secundară vezi degenerarea walleriană
Degenerarea transneuronală, 132
— walleriană, 132
Deglutiția, 1 173
— stadii, 1 173
— unda peristaltică, 1 174
Dehidrocorticosteronul 11 — 1 383, 1 389
Dehidro-17-hidroxicorticosteronul 11 — vezi cortizonul
Dehidrogenazele, 1 288, 1 289
Depresiune difuză, 356
— postcatodică, 81
Dermatoamele, 436
— postaxiale, 437
— preaxiale, 437
Dermografismul, 970
Descărcarea de impulsuri, 114
— eferentă a „fibrei mici", 412
— fuzimotorie, 271
— monosinaptică, 200
— — distribuție, 200
— multisinaptică, 201
— organului de simț, 410
— — — — adaptarea, 412
— — — — baza nervoasă, 411
— — — — intensitatea, 411
— — — — în diferite organe, 413
— — — — mecanism, 408
— — — — nespecifică, 408
— — — — potențialul receptor, 417
Descărcarea undei de vîrf a unității neuronale, 617
— unității motorii la miastenic, 184
— — — — normal, 184
Desincronizarea, 613, 620, 621
Deuteranopia, 588
Deviația conjugată a ochilor, 367
Dezacilazele, 1 302
Dezaferentarea funcțională a scoarței cerebrale, 613
Dezaminarea, 1 313
— alaninei, 1 315
— la nivelul rinichiului, 1 316
Dezorientarea vizuală, 608
Dezoxicorticosteronul 11- 1 383, 1 389
Dezoxi-17-hidroxicorticosteronul 11- 1 383, 1 389
Diabetul aloxanic, 1 359
— florizinic, 1 366
— hipofizar, 1 348
— — permanent, 1 349
— insipid, 1 352
— metahipofizar vezi diabetul hipofizar permanent
Diafragma musculară, 991
— — contracția ei, 1 002
Diagrama lungime-tensiune, 917
Diagramele pseudoizocromatice ale lui Ishihara, 590
Diametrul fibrelor nervoase aferente, într-un nerv muscular, 129, 130
— — — — — — cutanat, 129, 130
— — — eferente, 130
— — — relația cu viteza de conducere, 120, 121
Diapedeza, 685
Diaschiza, 279, 284
Diastazis, 752, 756
Diastola electrică, 750, 756
— totală, 756
Dicumarina, 724, 728
Dicumarolul vezi dicumarina
Diferența arteriovenoasă în oxigen, 926
— de potențial de energie de concentrație, 48
— — — — — electrică, 48
— — — electrochimic, 48
Difuziunea, 35, 1 090, 1 091
— gazelor prin țesuturile corpului, 1 018
— ionilor prin membrane, 34
Digestia salivară, 1 173
Dihidrotahisterolul, 1 434
Diiodotirozina, 1 412
Diizopropilfluorofosfatul, 171
Dindevanul, 728
Dinitrofenolul, 1 415
Dințatul posterosuperior, 1 004
Diodrast, 1 088
Diplopia, 594
— fiziologică, 597
Dipolul, 135, 136
Discriminarea olfactivă, 500
Discurile intercalare, 767
Disestezia, 442
Dismenoreea, 1 448
Disocierile calității afective, 435

Disocierile de modalitate, 435
— nivelurilor senzațiilor, 435
— topografice, 435
Dispneea, 889, 1 002
Distribuția ionilor de o parte și alta a membranei, 698
Distrofia musculară progresivă, 185
Distrugerea neuronului periferic, semne, 181
Diureza, 1 109
— apoasă, 1 109
— întreruptă, 1 087
— osmotică, 1 109
Dizaharidele, 1 291
Doctrina energiilor nervoase specifice. 408
Donatori universali, 678
Dowex, 680
Dura mater, 1 136
Durerea, 420
— a doua, 440
— arzătoare, 468
— caracteristici, 468
— colecistică, 489
— cutanată vezi durerea superficială
— dublă, 440
— esofagiană, 487
— gastrointestinală prin distensie, 487
— în apendicită, 489
— întîrziată, 440
— înțepătoare, 468
Durerea, localizare, 478
— măsurare, 422
— musculară, 474
— — din anxietate, 476
— — referită, 477
— — rolul potasiului, 475
— nociceptivă, 421
— parietală nereferită, 481
— — referită, 481
— percepția ei, 489
— prima, 440
— profundă, 420, 473
— — excitanți adecvați, 473
— proiecția ei, 468, 469
— pseudoviscerală, 480
— reacția față de ea, 489
— referită, 469, 483
— — mecanism, 483
— — prin obișnuință, 483
— — produsă experimental, 488
— splanhnică vezi durerea viscerală nereferită
— superficială, 420
— surdă, 468
— ulcerului peptic, 489
— vie, 468
— viscerală, 407, 420, 478
— — căile ei, 478, 479
— — excitanți adecvați, 478
— — nereferită, 481
— — referită, 480, 481

E

Echilibrul acidobazic, 703
— — devieri experimentale, 710, 711, 712
— azotat, 1 317
— de membrană, 698
— gazelor din sînge, 700
— — — — bioxidul de carbon, 702
— — — — oxigenul, 701
— Gibbs-Donnan vezi echilibrul de membrană
— glomerulotubular, 1 097
— ionic, 47
— mediu zilnic al apei, 1 127
— osmotic, 697
— termic, 1 262
— termodinamic, 1 232
Echivalent ventilator constant, 1 071
Ecou dureros, 440
Ecranul Bjerum, 596
Ecuația Fechner, 414
— Henderson-Hasselbalch, 705, 708
— Nernst, 48, 1 091
— Parsons, 703
— Poiseuille-Hagen. 853
— tampon pentru bioxid de carbon, 708
— Ussing, 1 091
Ecuații respiratorii, 1 032
— — consumul de oxigen pe unitatea de timp, 1 032
— — presiunea oxigenului din aerul alveolar, 1 032
— — producerea de bioxid de carbon pe unitatea de timp, 1 032
— — raportul schimbului respirator, 1 032
— — relația dintre ventilație și metabolism, 1 033
— — spațiul mort respirator, 1 033
Edemul, 983
— cardiac, 983
— degerăturilor, 983
— lagărelor de prizonieri, 984
— periferic, 889
— pulmonar, 339, 889
— tropical, 983
Efectul Coriolis. 299
— Donnan, 698
— Fahraeus-Lindqvist, 842
— Magnus, 945
— Sigma, 844
— Wever-Bray, 527
Efortul muscular, 1 249
Ejaculația, 1 479

Electrocardiograma, 765, 789
— analiza ei, 806
— aparatul de înregistrare, 769
— axul electric, 807
— — — calculare, 807
— — — deviere dreaptă, 808
— — — — stîngă, 808
— derivația I, 771, 772, 785
— — II, 766, 771, 772, 785
— — III, 771, 772, 785
— — VF, 773
— — VL, 773
— — VR, 773
— derivațiile Goldberger, 773
— electrodul de explorare, 772
— ritmul, 807
— sistem de referință hexaxial, 808
Electrocortina vezi aldosteronul
Electrodul activ, 113
— de referință, 113
— indiferent, 613
— pendulant, 316
Electroencefalograma, 612
— baza fiziologică, 615
— influența glicemiei, 613
— — hiperpneei, 613
— — saturației în oxigen, 613
— în epilepsie, 614
— — — grand mal, 614
— — — petit mal, 614
— — — psihomotorie, 615
Electroencefalograma, în funcție de vîrstă, 613
— — leziunile focale, 614
— — somn, 613
Electroforeza, 716
— de zonă, 716
— pe hîrtie de filtru, 716
Electromiografia, 182
Electroretinograma, 575
Eliberarea funcțională, 373
Emetropia, 550
Emoția, 637
— aspectele ei, 637
— — — interioare, 649
— expresie exterioară, 638
— neurofiziologia ei, 636
— și hipotalamusul, 638
„Encefalul izolat" al lui Bremer, 505, 620
Endoteliu embrionar, 666
Energie chimică, 1 230
— electrică, 1 230
— mecanică, 1 230
— nervoasă specifică, 408, 409
— termică, 1 230
Enolaza, 1 289
Enterokinaza, 1 161, 1 197
Enterocrinina, 1 199
Enterogastronul, 1 183, 1 186, 1 190
Entropie, 1 286
Enzimele, 1 159, 1 284
— activatori, 1 161
— activitatea, 1 160
— energia de activare, 1 159
— grup prostetic, 1 286
— influența concentrației ionilor de hidrogen, 1 161
— — — substratului, 1 160
— — temperaturii, 1 160
— lactocoagulante, 1 187
— mecanism de acțiune, 1 159
— natura lor, 1 159
— proteolitice, 1 160
— specificitate, 1 159
— substratul, 1 285
Eozinofile, 681
Eozinofilie, 683
Epiandrosteron, 1 484
Epilepsia, 614
— grand mal, 614
— petit mal, 614
— psihomotorie, 615
Epinefrina vezi adrenalina
Erecția, 1 478
ERG vezi electroretinograma
Ergosterolul, 1 434
Ergotoxina, 896
Eritroblastoza fetală, 678
Eritroblastul primar, 669
Eritrocitele, 62, 661, 668
— acumulare axială, 845
— concentrația hemoglobinei, 671
— conservarea, 679
— dezvoltare, 668
— diametrul corpuscular mediu, 670
— dimensiuni, 669, 670
— durata vieții, 671
— hemoglobina, 679
— îmbătrînirea și distrugerea normală, 675
— mature, 669
— mecanism anormal de distrugere, 677
— morfologie, 669, 670
— număr, 669
— volumul corpuscular mediu, 670
Eritropoeza, 672
Esofagotomia, 1 184
Esofagul, inervație parasimpatică, 310
Esoforie, 595
Esotropie, 595
Esterazele, 1 287
Esterul lui Cori, vezi glucozo-1-fosfatul
Esteziometrul Frey, 423, 448
Estradiol, 1 445, 1 446, 1 451
Estrinaza, 1 465
Estriol, 1 445, 1 446, 1 451
Estrogenii, 908, 1 445, 1 452
— acțiune cancerigenă, 1 464
— determinare biologică, 1 445
— influență asupra metabolismului calcic, 1 464
— relație cu ciclul menstrual, 1 449

Estrogenii și procesele hiperplazice, 1 464
— testiculari, 1 484
Estrona, 1 445, 1 446, 1 451
Estru, 1 443
Etiocolanolon, 1 484
Euglobulinele, 715
Eupneea, 1 002
Evacuarea gastrică, 1 189
— — controlul duodenal, 1 190
— — — — mecanism umoral, 1 190
— — — — reflex enterogastric, 1 190
— — forța motrică, 1 190
— veziculei biliare, 1 201
Excitabilitatea, 108
— chimică, 183
— electrică, 183
— sinapsei, 191
— și postpotențialele, 125
Excitantul adecvat, 408
— condiționat, 649
— necondiționat, 650
Excreția de apă, căile, 1 127
Exhemia în șocul traumatic, 977
Exoforia, 595
Exoftalmia gușei toxice, 1 418
Exotropia, 595
Experiența Valsalva, 936
Expirația, 994, 1 004
— completă, 996
— forțată, 1 004
Expulsia ventriculară, 915
Exteroceptorii, 407
Extincția, 355
Extirparea ariei 4, efecte, 370
— — 6, efecte, 370
Extrasistolele, 793, 794
Ezerina, 315, 1 167, 1 199

F

Facilitarea, 355
Factorii lipotropi, 1 305, 1 306
— —, căi de acțiune, 1 306
— — surse alimentare, 1 306
— — și ficatul gras, 1 305
Factorul V, 723, 725
— — deficiența, 727
— — reacția cu extractele tisulare, 725
— VII, 724
— — deficiența, 726
— — reacția cu extractele tisulare, 725
— VIII, 729
— IX, 731, 732
— X vezi factorul Stuart-Prower
— Christmas vezi factorul IX
— de contact, 733
— de excreție a laptelui vezi hormonul ocitocic
— eliberator de corticotrofină, 1 397
— extrinsec, 673, 1 179
— Hageman, 733, 734
— hematopoetic, 673
— hiperglicemiant vezi glucagonul
— inhibitor (I), 233
— intrinsec, 673, 1 179
— — circulant, 673
— — gastric, 673
— labil, vezi factorul V
— P, 475
— pancreatotrofic, 1 349
— Rh, 678
— specific de promovare a leucocitozei, 683
— Stuart-Prower, 726, 728, 732
— vasopresor vezi vasopresina
Fagocitoza, 685, 686
„Falsă furie", 638, 647, 649, 654
Faradul, 46
Fasciculația, 182
Fasciculul dorsolateral al măduvei, 444
— lenticular, 352
— maculopapilar, 599
— median prozencefalic, 326
— Oort, 535
— Vicq d'Azyr, 623
Fatigabilitatea miastenică, 183
Faza de platou în potențialul de acțiune cardiac, 178
— — relaxare izometrică, 754, 756
— — umplere rapidă ventriculară, 755
— tranzitorie lentă la celule, 59
Febra, 1 251, 1 275
Fecunditatea, 1 481
Fenilindandiona, vezi dindevanul
Fenomene electrostatice, 41
Fenomenul „déjà vu", 631
— negativ în concepția jacksoniană, 374
— pozitiv — — — 374
— Schiff-Sherrington, 283
— Wenckebach, 797
Feocromocite, 1 399
Ferihemoglobina, 679, 714
Feritina, 672, 1 205,
— depozitarea ei, 672
— rol în absorbția fierului, 1 206
Fermentul galben, 1 289
Ferohemoglobine, 714
Ferohemul vezi hematina redusă
Feroproteine, 1 286
Fibra musculară, relație între lungime și tensiune, 162
— tactilă, 442
Fibrele A, 120, 125, 126
— A alfa, 131

Fibrele A delta, 131
— aferente depresoare, 901
— — presoare, 901, 904
— aferente somatice, rol în sensibilitatea viscerelor, 480
— — talamocorticale nespecifice, 345, 620
— — — specifice, 345, 620
— B, 125, 126
— C, 125, 126, 127
— — ale mamiferelor, proprietăți, 126
— — ciclul de recuperare, 128
— — grupa I, 131
— — — II, 131
— — — III, 131
— — — IV, 131
— — grupul d. r.C., 125, 127
— — — s.C., 125, 127
— — relație cu celulele Schwann, 128
— colaterale recurente ale scoarței cerebrale, 345
— corticobulbare, 349
— extrinseci medulare, 145
— fusimotorii, 265
— lente pentru durere, 442
— nervoase, tipuri, 125
— nigrostriate, 352
— propriospinale, 145
— — mari, 145
— Purkinje, 773
— spinale intrinseci vezi fibrele propriospinale
— spinoolivare, 146
— vasoconstrictoare, 895
— vasodilatatoare, 895
— vizuale, 601
Fibrila musculară, 151
Fibrilația, 182, 792
— atrială, 801
— ventriculară, 801
Fibrina, 722
— monomerul, 722
Fibrinogenul, 661, 721
— deficiența lui, 721
Fibrinoliza, 740
Fibrinolizina prostatică, 1 478
Fibrinolizinochinaza, 740
Fibrinopeptida, 722
Fibroplazia retrolenticulară, 1038
Fibroza musculară, 186
Fierul, absorbție intestinală, 1 205
— — — mecanism de reglare, 1 205
Filamentul S, 152
Filtrarea glomerulară, 1 082, 1 084, 1 085
Filtratul glomerular, 1 082
— — determinare, 1 089
— — valoare normală, 1 090
Fisura centrală, 348
— principală, 348
Fiziologia clinică a sistemelor motorii, 368
Fiziopatologia durerii, 467
Flavoproteine, 1 286
Flebomanometru, 888
Florizina, 1 313
Fluidele, 834
— elasticitatea, 834
— forța de forfecare, 834
— plastice, 844
— viscozitate, 834
Fluorocortizolul, 9 α — 1 389
Flutterul, 801
— atrial, 792, 801
Fluxmetrul, 931, 993
— cu bulă, 931
— electromagnetic, 932
Fluxul de curent prin rezistențe, 86
— plasmatic renal, 1 085
— — — determinare, 1 088
— — — efectiv, 1 089
— — — influența presiunii arteriale, 1 085
— — renal total, 1 089
— — — valoare normală, 1 090
— sanguin, 891
— — cerebral, 951
— — — factori determinanți majori, 955
— — — — — — presiune efectivă de perfuzie, 956
— — — — — — presiune intracraniană, 956
— — — — — — rezistență vasculară cerebrală, 956
— — — în îmbătrînire, 960
— — — în poziție ortostatică, 961
— — — metode de măsurare, 951
— — — reglare, 955
— — — — chimică, 957
— — — — — pH sanguin, 958
— — — — — tensiunea CO_2, 957
— — — — — — O_2, 959
— — — valori normale, 952
— — hepatic, 936
— — — nervi vasomotori, 938
— — — valoare normală, 937
— — muscular, 947
— — — fibre vasoconstrictorii, 949
— — — — vasodilatatoare, 949
— — — influența noradrenalinei, 951
— — — în efort, 948
— — — — repaus, 948
— — — metoda pletismografică, 947
— — placentar, 944
— — pulmonar, 932
— — — nervii vasomotori, 933
— — renal ischemie prin anoxie, 942
— — — — prin hipercapnie, 942
— — — reglare chimică, 942
— — — — nervoasă, 941
— — — — — control cortical, 941
— — — — — fibre vasoconstrictoare, 941
— — — — — — vasodilatatoare, 941

Fluxul sanguin splenic, 939
— — — nervi vasomotori, 940
— — tegumentar, 945
— — — funcție de înmagazinare, 947
— — — mecanisme chimice, 945
— — — — hormonale, 947
— — — — nervoase, 946
— — — rol în reglarea temperaturii, 947
— — uterin, 942
— — — control umoral, 942
— — — fibre vasomotorii, 942
Foamea, 506, 1 189, 1 253
— ca un impuls, 507
— corelație cu setea, 1 257
Foliculul de Graaf, 1 142, 1 444
— matur vezi foliculul de Graaf
Fonocardiografia, 760
Formațiunea reticulată, 289, 378
Formula Bohr, 1 006, 1 031
— diferențială Arneth, 681
— Henderson-Hasselbalch, 1 065
— Poiseuille-Hagen, 841
Fornixul, 326, 641, 649
Forța Bernouilli, 845
— de mișcare la om, 1 172
— voluntară, recuperare, 372
Fosfataza, 1 287, 1 295
Fosfatul absorbție, 1 432
— excreție, 1 432
— osos, 1 431
— plasmatic, 1 432
Fosfocreatina, 1 234
Fosfoglucomutaza, 1 294, 1 295
Fosfolipidele, 1 159, 1 162, 1 299
Fosforilarea, 1 294
— glucidelor, 1 209
Fosforilaze, 1 287, 1 289, 1 294, 1 295
Fosforilcolina, 1 477
Fosforoliză — condensare, 1 287
Fosforul lipidic, valori normale, 1 300
Fotomicrografia electronică a mușchiului, 153
Fotonul, 563
Foveea, 562
— centrală, 573, 580
Foveola, 573
Fracția Weber, 414, 564
Fracțiunea filtrată, 1 081, 1 085
— molară, 1 078
Frecvența critică de fuziune, 564
Front de undă, 141
Frotiurile citovaginale, 1 468
Fructoza, 1 158
— absorbția intestinală, 1 203
— reabsorbție, 1 097
Funcția adenohipofizară, 332
— corticală la om, 462
— renală, control endocrin, 1 109
Fundul de ochi, 558
Fusul muscular, 251, 425
— — descărcare fuzimotorie, 270
— — fibre extrafuzale, 251
— — — fuzimotorii, 252, 265
— — — intrafuzale, 251
— — inervație, 251, 253, 258
— — miotubul, 251
— — reglare, 265
— — sacul nuclear, 251
— — terminații ale sacului nuclear, 251
— — — miotubulare, 252

G

Galactoza, absorbție intestinală, 1 203
Galopul atrial vezi galopul presistolic
— de sumație, 762
— — umplere rapidă, 762
— presistolic, 762
— sistolic, 762
Galvanometrul cu coardă Einthoven, 769
— — înscriere directă, 770
Ganglionii bazali, 378
— — activarea prin cortexul motor, 379
— — considerații anatomice, 378
— — corelația cu mișcarea, 379
— — efecte inhibitoare, 379
— — fiziopatologie, 380
— — funcțiile motorii, 377
— — leziuni experimentale, 379
— — răspunsuri motorii, 379
Ganglionul cervical inferior, 306
— — mijlociu, 306
Ganglionul cervical superior, 306
— gaserian vezi ganglionul semilunar
— semilunar, 449
— stelat, 307
Gastralgia, 488
Gastrina, 1 184, 1 200
— secreție, 1 185
Gazele, proprietăți, 1 011
Gazul alveolar, presiunea de CO_2, 1 030
— — — — O_2, 1 030
— expirat, volumul, 1 028
— — volumul de CO_2 produs, 1 029
— inspirat, volumul de oxigen consumat, 1 028
— respirator, coeficientul schimbului de gaz, 1 029
— — ecuații, 1 028
Găurile Monro, 1 134
Genunchiul Meyer, 602
Glanda cardiacă, 1 180
— parotidă, 1 154
— tiroidă, 1 411

Glanda tiroidă, hormonii, 1 412
— — încorporarea și distribuirea iodului, 1 413
— — reglarea prin hormonul tireotrofic, 1 420
— — structura microscopică, 1 411
— — studiul funcției prin iod radioactiv, 1 418
Glandele Brunner, 1 198
— bulbouretrale, 1 477
— endocrine, reglare, 1 326
— lacrimale, 308
— Lieberkühn, 1 199,
— mamare, dezvoltare, 1 468
— — influența estrogenilor, 1 469
— — — hormonului lactogen, 1 469
— — — progesteronului, 1 469
— — studii experimentale, 1 469
— mucoase, 1 154
— paratiroide, 1 430
— — externă, 1 430
— — internă, 1 430
— — reglarea activității, 1 436
— salivare, 1 169
— — inervație parasimpatică, 308
— — — simpatică, 310
— — reglarea secreției, 1 169
— — secreția crescută, 1 171
— — — mecanism normal, 1 171
— — — paralitică, 1 171
— seroase, 1 154
— sublinguale, 1 154
— submaxilare, 1 154, 1 169
— stomacale, 1 155
— — celulele argentafine, 1 155
— — — mucoase, 1 155
— — — parietale, 1 155
— — — principale, 1 155
— suprarenale, 1 376
— — origine embriologică, 1 376
Glaucomul, 557
Glicemia, efectul adrenalinei, 1 293
— — hepatectomiei, 1 293
— — insulinei, 1 293
Glicina, 1 204
Glicogenoliza, 1 295
Glicogenul, 1 277
— căldura de ardere specifică, 1 232
— muscular, 1 234
Glicoliza, 1 278
— aerobă, 1 296
— anaerobă, 1 296
Glicozidaze, 1 287
Globina, 672, 714
Globulina acceleratoare vezi factorul V
— antihemofilică vezi factorul VIII
Globulinele plasmatice, 716
Globus pallidus, 351, 378
Glomerulii olfactivi, 500
Glomerulotrofina, 334, 1 126
Glomerulul, 1 080
— cortical, 941
Glomerulul juxtamedular, 941
Glomusul aortic, 1 067
— carotidian, 1 067
Glota, 1 004
Glucagonul 1 369, 1 372
— acțiune, 1 372
— origine, 1 373
Glucidele, aport în organism, 1 292
— depozitarea lor, 1 294
— utilizarea lor în mușchi, 1 295
— — — — organe diferite, 1 296
Glucocorticoizii, 1 385, 1 389
— acțiune, 1 389
Glucogeneza, 1 295
Gluconeogeneza, 1 295, 1 366, 1 381
Glucoza, 1 158, 1 277
— absorbție gastrică, 1 191
— — intestinală, 1 203
— căldura de ardere specifică, 1 232
— oxidare, 1 240
— sanguină ca echilibru dinamic, 1 292
— transportul tubular, 1 097
Glucozo-1-fosfat, 1 286, 1 294
Glucozo-6-fosfat, 1 286
Gonadotrofinele, 334, 1 334, 1 335, 1 455
— coriale, 1 336
— — umane, 1 336, 1 460
— — de la iapa gravidă, 1 336
Gradarea activității musculare, 165
— — — mecanismul ei, 165
Grad [S] vezi gradientul de concentrație
Gradientul de concentrație, 35
— — presiune, 863
— — viteză, 839
— și fluxul, 36
— unei funcții, 1 091
— ventricular, 808
— voltajului, 39, 44
Gradienți de potențial, 29
— ionici, 29
Granula corticală, 606
— retiniană, 606
Granulația retiniană, 579
— — funcțională, 582
Granulocitele bazofile, 681, 686
Graviditatea, excreția de estrogeni, 1 461
— — — gonadotrofine, 1 461
— — — pregnandiol, 1 461
Grăsimile depozitare, 1 300
— neutre, 1 299
— oxidare, 1 241
— valori normale, 1 300
Greața, 568
Grefa de nerv, 133
Grupele sanguine Landsteiner, 677, 678
— — — grupa A, 677
— — — — A B, 677
— — — — B, 677
— — — — O, 677
Gustul, 407, 491
— căile bulbotalamice, 495
— — periferice, 494
— metoda preferinței, 494

Gustul, nucleul bulbar, 494
— — talamic, 496
— pragurile pentru gust, 493
— receptorii, 491, 492
Gustul, reprezentare corticală, 496
— valoare biologică, 497
Guşa, 1 424
Gyrus cinguli, 641

H

Haustrele, 1 209
Hărţi citoarhitectonice ale scoarţei cerebrale, 346
— — — — — Bonin şi Bailey, 347, 348
— — — — — Brodmann, 347, 348
HbS, 675
Helicotrema, 521
Hematina redusă, 714
Hematocritul, 661
— valori, 664
— Wintrobe, 664
Hematopoeza embrionară, 666
— extramedulară, 667
— la adult, 667
— — copil, 667
Hemeralopia, 568
Hemianopsia, 407, 601
— binazală, 601
— bitemporală, 601
— omonimă laterală dreaptă, 601
Hemicelulozele, 1 158, 1 212
Hemimacula, 600
Hemiplegia, 368
— lezarea capsulei interne, 371
— — — — contribuţia căii extrapiramidale, 371
— — — — — piramidale, 371
Hemiretina, 597, 600
Hemocitoblaştii, 666
Hemoconiile vezi kilomicronii
Hemofilia, 730
Hemoglobina, 675, 713, 1 020
— conţinut în sînge, 1 020
— corpusculară medie, 670
— de tip adult, 675
— — — fetal, 675
— fracţiunea globinică, 675
— greutate moleculară, 713
— modificări chimice, 679
— neionizată, 1 020
— nesaturată, 1 038
— proprietăţi, 713
— redusă vezi ferohemoglobina
— sensibilitate magnetică, 715
Hemoliza, 676, 677
Hemoragie de eliminare a estrogenului, 1 449
Hemosiderina, 675
Hemul redus vezi hematina redusă
Heparina, 686, 736
Heteroforie, 595
Heterotransplantare, 1 443
Hexokinaza, 1 294, 1 295, 1 368
Hialuronidaza, 1 477, 1 481
Hidratarea-deshidratarea, 1 288
Hidraţii de carbon, 1 158
— — — cu importanţă biologică, 1 291
— — — transformarea în grăsimi, 1 307
Hidrazele, 1 288
Hidrocefalia comunicantă, 1 143
Hidrocortizonul, 1 383, 1 384, 1 387, 1 389
— influenţă asupra rinichiului, 1 110
Hidrodinamica, 838
Hidrogenul, ionii, 64
— secreţia tubulară, 1 101
Hidroliză-condensare, 1 287
Hidrostatica, 834
Hidrotoraxul, 889
Hidroxicorticosteron 17, vezi hidrocortizonul
Hidroxiprogesteronul 17, 1 386, 1 387
Hiperalgezia, 407
— cutanată, 469
— — primară, 469
— — secundară, 470
— — teoria centrală, 471
— — — periferică, 470
Hiperemia reactivă, 945
Hiperestezia, 407
Hiperfagia, 1 254
— hipotalamică, 651, 1 254
Hiperforia, 595
Hipergonadismul, 1 459
Hiperinsulinismul, 1 370
Hiperlipemia, 1 299
Hipermetamorfoza, 630
Hipermetria, 398
Hipermetropia, 551, 552, 578
Hiperparatiroidia, 1 435
Hiperpatia, 435, 442, 470
Hiperpneea, 1 002, 1 037
— de efort, 1 071
Hiperreflexia, 274, 373
— miotatică, 274
— postsecţională, 279
Hipersensibilitatea de denervaţie, 318
— profundă, 485
Hipertensina, 334
Hipertensinogenul plasmatic, 334
Hipertensiunea esenţială, 876
Hipertiroidia, 1 250, 1 418
Hipertrofia prostatică, influenţa androgenilor, 1 486
Hipertropia, 595
Hiperventilaţia, 1 242
— anoxică, 1 070

Hiperventilația, sindromul de, 1 037
Hipoalgezia, 435
Hipocampul, 641, 649
Hipofiza, 1 330
— ablația, efecte, 1 333, 1 395
— — — asupra excreției de azot, 1 345
— celulele bazofile, 1 331
— — cromofobe, 1 331
— — eozinofile, 1 331
— subdiviziuni, 1 331
— — adenohipofiza, 1 331
— — — porțiunea distală, 1 331
— — — — intermediară, 1 331
— — — — tuberală, 1 331
— — neurohipofiza, 1 331
— — — infundibulul, 1 331
— — — procesul infundibular, 1 331
Hipofizectomia, 1 333, 1395
Hipoforie, 595
Hipoglicemia, 1 293, 1 370
— influență asupra secreției de adrenalină, 1 407
Hipometria, 398
Hipoovaria, 1 459
Hipoparatiroidia, 1 432
— manifestări nervoase, 1 432
— modificări biochimice, 1 433
— tratament, 1 434
Hiporeflexia, 274, 279
Hipotalamusul, 325
— anterior, 1 271
— aportul de apă, 332
— căi aferente, 326
— căi eferente, 326
— centrul sațietății, 639, 652
— influență asupra funcției cardiace, 924
— — — secreției de corticotrofină, 1 397
— localizarea activității emoționale, 639
— neurosecreția, 331
— nucleul anteromedial, 639
— — ventromedial, 639
— organizare anatomică, 325
— posterior, 1 271
— reglarea acidității gastrice, 337
— — aportului de hrană, 335
— — cardiovasculară, 338
— — echilibrului hidric, 330
— — funcției adenohipofizare, 332
— — secreției de hormon antidiuretic, 331
— — temperaturii corpului, 326, 1 271
— rol în afecțiuni, 650
— — — maturație, 651
— rostral, 328
— secreția de ocitocină, 332
— și emoția, 638
Hipotermestezia, 407
Hipotiroidia, 1 250, 1 414, 1 424
Hipotropia, 595
Hipoxia acută, 1 063
Histamina, 908, 1 184, 1 186, 1 213
— mediator chimic pentru durere, 470
— rol în prurit, 473
Histaminaza, 1 186
Histidina, 714
Histograma nervului muscular, 130
Holoenzime, 1 286
Homeostazie, 312, 322, 1 327
Homotransplantare, 1 443
Hormonii, 1 323
— corticosuprarenali, 1 382
— — acțiune, 1 388
— — — distribuirea apei, 1 123, 1 393
— — — — sărurilor, 1 393
— — — eozinofilele și limfocitele, 1 393
— — — ganglionii limfatici și timusul, 1 393
— — — menținerea vieții, 1 390
— — — metabolismul glucidic, 1 391
— — — — proteic, 1 392
— — — retenția de sodiu, 1 390
— — — rezistența la solicitări, 1 394
— — efecte oxicorticoide, 1 391
— — influența hipofizectomiei, 1 395
— funcțiile lor, 1 325
— materni, influență asupra embrionului, 1 462
— — — — fătului, 1 462
— mecanism de acțiune, 1 326
— metode de control biologic, 1 327
— — — studiu, 1 327
— ovarieni, 1 443
— — inactivare, 1 465
— privire istorică, 1 321
— renotrofici, 1 110
— trofici, 1 337
Hormonul adrenocorticotrop vezi adrenocorticotrofina
— antidiuretic, 330, 1 104, 1 350, 1 352
— — reglarea secreției, 331, 1 352
— cetogen, 1 346
— de creștere vezi hormonul somatotrop
— — excitație cromatoforă vezi hormonul stimulator al melanocitului
— — stimulare a celulelor interstițiale vezi hormonul luteinizant
— diabetogen, 1 346
— foliculostimulator, 1 336, 1 455, 1 491
— glicostatic 1 346
— glicotrop, 1 346
— lactogen, 1 334, 1 336, 1 456, 1 470
— luteinizant, 1 336, 1 456, 1 491
— luteotrofic vezi hormonul luteinizant
— ocitocic, 1 350, 1 351, 1 467
— paratiroidian, 1 110, 1 431, 1 433, 1 435
— — metode standard de determinare, 1 431
— somatotrop, 335, 1 334, 1 339
— — corelație cu alți hormoni, 1 345,
— — efect adipokinetic, 1 347

Hormonul somatotrop, efect asupra creşterii oaselor, 1 340, 1 342
— — — — metabolismului azotat, 1 344
— — — — ţesuturilor moi, 1 341
— — reglarea creşterii, 1 340
— stimulator al melanocitului, 1 334, 1 338
— — — — forma α, 1 339
— — — — — β, 1 339
— tiroidian, 1 412
— — acţiune, 1 416
— — carenţa sa, 1 414
Hormonul tiroidian, carenţa sa şi creşterea, 1 415
— — — — — metabolismul bazal, 1 414
— — — — — metabolismul intermediar, 1 416
— — — — — mixedemul, 1 416
— — — — — sistemul nervos, 1 415
— — influenţă asupra rinichiului, 1 110
— — natura hormonului circulant, 1 413
— — şi hipofiza, 1 423, 1 431
— urinar de sarcină vezi gonadotrofina corială

I

Icterus gravis neonatorum, vezi eritroblastoza fetală
Iluminatul de preadaptare, 568
— retinian ideal, 579
Imaginea, formare, 541
— — în lentile convexe, 541, 543
— — în ochi, 544
— retiniană, 545
— — mărime, 546
Impuls, 70
— nervos, 72
— — ca o undă, 107
— succesiv, 114
Inactivare, 96
Indicele Ayala, 1 141
— de refracţie, 544
Indol, 1 213
Inervaţia autonomă a diverselor organe, 308
— pentru durere a diferitelor viscere, 479
— reciprocă, 355
— — dublă, 239
Infarctul miocardic, 803
— — experimental, 813
Infundibulul, 1 331
Inhibiţia autogenă, 261
— — şi corpusculii Golgi, 262
— centrală, 306, 356
— — neuroefectoare vezi inhibiţia periferică
— periferică, 306
Inima, 310
— acidul lactic, 831
— anatomie funcţională, 746
— arterele ei, 812
— capilarele ei, 814
— caracteristici mecanice, 750
— centrul de comandă, 748, 774
— echilibrul acidobazic, 830
— enzimele metabolice, 832
— excitaţia ei, 773
— fenomene electrice care preced activitatea mecanică, 748
— glicogenul, 831
Inima, glucoza, 831
— inervaţia parasimpatică, 310
— — simpatică, 310
— în anoxemie, diminuarea contractilităţii, 824
— — — electrocardiograma, 825
— — — generală, 823
— — — localizată, 824
— — — progresivă, 823
— — — tulburări de conducere, 825
— lucrul mecanic extern, 861
— metabolismul glucidic, 831
— — grăsimilor, 832
— — oxigenului, 821
Inima, necesităţi de oxigen, 821
— — — — în efort fizic, 822
— — minerale, 825
— — — calciu, 828
— — — magneziu, 829
— — — potasiu, 826
— — — sodiu, 826
— nutriţie, 812
— reactivitate la acetilcolină, 827
— reprezentare diagramatică, 746
— scheletul fibros, 747
— vasele arterioluminale, 814
— — arteriosinusoidale, 814
— venele ei, 814
Inozitolul, 1 305, 1 306, 1 307
Înregistrarea bifazică, 114, 115
— bipolară, 613
— intracelulară, 32
— izometrică, 157
— izotonică, 157
— în volum, 144
— „killed end", 143
— monofazică, 114, 116
— monopolară, 613
Inspiraţia, 1 002
— completă, 996
Instabilitatea punctelor corticale, 356
Insuficienţa cardiacă, 889
— — anterogradă, 889
— — congestivă, 889, 934

Insuficiența cardiacă retrogradă, 889
— circulatorie periferică, 1 071
— corticosuprarenală, 1 377
— — efecte directe, 1 380
— — — — funcția renală, 1 380
— — — — metabolismul glucidic, 1 381
— — — — sensibilitatea la stress, 1 380
— — — — timusul și ganglionii limfatici, 1 381
— — — indirecte, 1 380
— — modificări electrolitice, 1 379
— paratiroidiană, 1 434
— tiroidiană, 1 414
Insulele Langherhans, 1 358
— — celulele α, 1 358
— — — β, 1 358
Insulina, 1 358
— absorbție intestinală, 1 204
— acțiune asupra metabolismului glucidic, 1 367
— — — — azotului, 1 369
— controlul secreției, 1 371, 1 396
— determinare biologică, 1 359
— efectele carenței ei, 1 360
— — — — cetogeneza, 1 364
— — — — depozitarea glucozei, 1 363
— — — — diureza, 1 360
— — — — gluconeogeneza, 1 366
— — — — hiperglicemia, 1 360
— — — — metabolismul grăsimilor, 1 364
— — — — — azotat, 1 365
— — — — oxidarea glucidelor, 1 363
— — — — transformarea glucidelor în grăsimi, 1 363
— — — — utilizarea glucidelor, 1 361
— formula de constituție, 1 358
— mecanism de acțiune, 1 368
— transferul glucozei în celulă, 1 368
Intensitatea cîmpului electric, 42
Intermedina vezi hormonul stimulator al melanocitului
Interneuron, 71, 194
Interoceptorii, 407
Intervalul P-R, 776, 807
— — — — limitele superioare, 780
— Q-T, 807
Intestinul gros, 1 208
— — secreția, 1 213
— subțire, 1 194
— — absorbția vezi absorbția intestinală
— — secreția vezi secreția intestinului
Intoxicația cu apă, 1 130
— — oxid de carbon, 1 070
Inulina, 1 089
Învelișurile creierului, 1 135, 1 136
Inversiunea fazică, 614
Invertina, 1 198
Iodopiracetul vezi diodrastul
Iodopsina, 566
Iodotireoglobulina, 1 413
Iodul, circulație, 1 419
— radioactiv, în studiul funcției tiroidei, 1 418
— încorporare în glanda tiroidă, 1 413
— schema metabolică, 1 419
— schimburile la nivelul tiroidei, 1 420
Iodura, acțiune inhibitorie asupra tiroidei, 1 426
— concentrație în glanda tiroidă, 1 414
— — plasmatică, 1 419
Ionul de bicarbonat, 1 022
Irisul, 555
— mușchii lui, 555
Iritarea viscerelor, semne, 480
Ischemia miocardică, 803
Izoanticorpi, 677
Izoantigene, 677
Izolatori, 44
Izoleucina, 1 204
Izomeraza, 1 295
Izovalină, 1 204

J

Joncțiunea bulboprotuberanțială, 1 047
Juxtallocortex vezi mezopallium

K

Keratinele, 1 187
Kilocaloria, 1 231
Kilomicronii, 661
Kinaza defosforilazică, 1 405
Kinestezia, 448

L

Labilitatea 356
Labirintul 298
Labirintul membranos, 521
— osos 521

Labirintul, poziție, 299
— structură 299
Lactația 1 470
— influența hormonului lactogen 1 470
— — — ovarian 1 470
— — pituitrinei, 1 471
Lactaza 1 198
Lama spirală 521
Lanțul interneuronal 217
— — închis 217
— — multiplu 217
Lanțuri de neuroni intracorticali 345
Latența sinaptică 197
— — măsurare în măduva spinării 198
Lecitinele, 1 162, 1 299
Legăturile macroergice 1 233
— peptidice 1 310
Legea constanței produsului ionic, 704
— denervației a lui Cannon 318
— gazului ideal 1 011
— dermatomică 458, 480
— „inimii" 913
— intestinului 1 164
— lui Boyle 1 011
— — Charles 1 011
Legea lui Dalton, a presiunii parțiale 1 012
— — Ferry — Porter 564
— — Harvey 708
— — Henry 701, 1 012
— — Hooke 1 220
— — Laplace 855, 858, 918, 1 220
— — — și inima 861
— — Marey 822
— — Ohm 87, 88, 1 083
— — — ilustrare, 88
— — Poiseuille, 839
— — Ricco 577
— — Sherrington, 290
— — Weber-Fechner 414, 576
— proiecției 429
— „tot sau nimic" 75, 108
— — — — în contracția musculară 167
Legile lui Pascal 834
Lentilele astigmatice 554
— axa principală 541
— centrul optic 543
— convergența 541
— convexe 541
— distanța focală principală 542
— divergența 541
— focare conjugate 542
— focarul principal 542
— forța de refracție 549
Leptocitele, 670
Leptomeningele 1 136
Leucina 1 204
Leucocitele 661, 681
— dezvoltare 681
— durata vieții și distrugerea 683, 684
— funcție, 685
— metabolism, 686
Leucocitele morfologie, 681
— număr, 682
Leucocitoza 683
— digestivă, 985
Leucopenia 683
Leucopoeza, factorii care o influențează 683, 684
Leucotaxia, 971
Leucotaxina 971
Leucotomia vezi lobotomia
Leziunile miocardice, 803
— — faza I 803
— — — a II-a, 803
— — — a III-a, 805
— tegmentului mezencefalic 622
— — — efect asupra comportamentului 622
— — — — — electroencefalogramei, 622
Lichidele corpului, 1 113
— — absorbției, 1 119
— — aspecte de dinamică, 1 119
— — compoziție, 1 115
— — determinarea volumului, 1 116
— — distribuție, 1 113
— — eliminare, 1 125
— — — căi diferite, 1 127
— — — pierderea insensibilă de apă, 1 126
— — — rinichiul, 1 125
— — eliminare, transpirația, 1 127
— — fiziologie, 1 113
— — schimbul între lichidul intravascular și cel interstițial, 1 120.
— — — — — intracelular și cel extracelular, 1 122
— — toleranță normală și patologică, 1 127
Lichidul cefalorahidian, 1 133
— — element de susținere al creierului, 1 135
— — formare, 1 143
— — funcții care produc filtrarea, 1 145
— — presiunea, 1 138
— — — corelație cu patul vascular, 1 139
— — — efectul accelerării, 1 138
— — — — compresiunii vaselor, 1 139
— — — în diferite compartimente, 1 139
— — reabsorbția, 1 144
— — —, sediile, 1 144
— — volumul, 1 141
Lichidul, energia cinetică, 851
— extracelular, 1 114
— — compoziție, 1 115
— — extravascular, 1 114
— — intravascular, 1 114
— interstițial al creierului, 1 142
— intracelular, 1 116
— „newtonian", 839

Lichidul, presiunea terminală, 851
— rezistența la curgere, 853
— viscos, curgere printr-un tub, 839
Ligaturile, Stannius, 749
Lignina, 1 212
Limbus, 523
Limfa, 980
— circulație, 981
— compoziție, 980
— conținut celular, 984
— enzimele conținute, 980
— hepatică, 981
— presiune, 984
— viteză de curgere, 984
— volum total, 980
Limfagoge de ordinul I, 978, 983
— — — al II-lea, 983
Limfoblastul, 667, 682
Limfocitul, 682
— mare, 684
— mic, 684
Linia albă a lui Gennari, 343
— Z din fibra musculară, 152, 155
Lipaza, 1 179, 1 187
— intestinală, 1 198
— pancreatică, 1 198
Lipidele, 1 158
— căi de oxidare, 1 301,
— căldura de ardere specifică, 1 232
— plasmatice, 1 299
— sinteză, 1 301
— utilizare, 1 300
— — directă, 1 301
Lipocaicul, 1 306, 1 307
Lipoproteinele, 717
Lipoproteinele α, 717
— β, 717
Lipotimia, 889, 1 033
Lipsa de oxigen, efecte, 1 035
Lizinvasopresina, 330
Lizochinazele, 740
Lizolecitina, 676
Lizozimul, 1 289
Lobectomia frontală, 626, 627
— — la animale, 627
Lobectomia frontală la om, 628
— — — — aprecierea efectelor terapeutice, 629
— — — — modificările de personalitate, 628
— — — — modificările funcției intelectuale, 628
— temporală bilaterală, 630, 647
— — — cecitatea psihică, 630
— — — explorare orală, 630
— — — modificări emoționale, 630
— — — modificări sexuale, 630
Lobul frontal, funcții la om, 628
— insulei, 642
— prefrontal, 623
— — conexiuni, 623
— — efectele extirpării, 624
— — — — hiperactivitatea, 624
— — — — răspunsul întîrziat, 624
— temporal, 630
— — conexiuni, 630
— — funcție, 630
Lobulul floculonodular, 389, 392
— simplex, 390
Lucrul mecanic, 1 233
— — împotriva rezistenței elastice, 1 001
— — respirator, 999
— — — diagrama volum-presiune, 1 000
— — — factori determinanți, 1 000
— — — formula, 1 000
— — ventilator al plămînilor în repaus, 1 001
— — — — — — timpul unui efort, 1 001
Lumina monocromatică, 578
Luminozitatea, 563
Luminarea internațională, 563
Lungimea de echilibru a mușchiului, 161
— — repaus a mușchiului, 161
— — undă, 562

M

Macula lutea, 573
Maltaza, 1 160, 1 198
Maltoza, 1 173
Manevra Jendrassik, 273
Manometrul cu mercur, 873
— — perioada de inerție redusă, 874
— optic, 878
Manoza, absorbție intestinală, 1 203
MAR vezi unghiul minim de rezoluție
Masa coborîtoare, 247
Masticația, 1 172
Materiai dielectric, 44
Materiile fecale, 1 273
— — compoziție, 1 213
— — culoare, 1 213
Matricea fluidă, 312
Măduva osoasă, citologie, 667
Mecanismul baroreceptor, 920
— păsării, 241
— pentru postura ortostatică, 246
— reflex circumscris Cajal, 195
— — difuz — 195
Mediul intern 312
Meduloblastom, 397
Medulosuprarenala, 1 398
— controlul secreției, 1 406
— efectele ablației, 1 398
— inervația, 1 399
Megacarioblastul, 667, 687
Megacariocitul, 687
Megacolonul, 1 211
Megaesofag, 1 176

Megalocitul, 673
Melanotrofina, vezi hormonul stimulator al melanocitelor
Membrana bazilară, 521
Membrana celulară, 29, 37
— — capacitate, 45
— — — de încărcare, 47
— — conductanța, 89
— — — specifică, 90
— — — totală, 90
— — conductanțele ionilor, 101
— — constanta de spațiu, 94
— — — — timp, 92
— — cu rol de condensator, 44
— — depolarizată, 75, 224
— — excitabilă, 96
— — — proprietăți, 96
— — fluxul de curent subliminar, 79
— — hiperpolarizată, 75
— — hipopolarizată, 75, 224
— — influxul net, 38
— — neutralitatea sarcinii, 46
— — permeabilitatea ionilor, 96
— — — — potasiului, 101
— — — — sodiului, 99
— — polarizarea, 224
— — potențialul, 224
— — proprietăți, 30
— — — de transmisie, 75
— — rezistența totală, 90
— — structură, 38, 1 162
— de potasiu, 82
— — sodiu, 82
— Reissner, 521
— tectoria, 523
— timpanică, 514
— — secundară, 521
— Z din fibrila musculară, 155
Membrul fantomă, 426
Menarha, 1 448
Menopauza, 1 459
Menoragia, 1 459
Mercaptoimidazolii, acțiune tireoinhibitorie, 1 425
Metabolismul bazal, 1 246
— — factori care-l influențează, 1 246
— — limite normale, 1 246
— energetic, 1 229, 1 230
— — căldura, 1 231
— — depozitele de energie, 1 234
— — determinarea pe baza consumului de oxigen, 1 243
— — sursele de energie, 1 230
— — travaliul, 1 233
— factorii care-l influențează, 1 244
— — — — alimentația, 1 248
— — — — creșterea, 1 247
— — — — efortul muscular, 1 249
— — — — febra, 1 251
— — — — metabolismul bazal, 1 246
— — — — temperatura mediului ambiant, 1 250
— — — — volumul corporal, 1 244
— glucidic, 1 291
Metabolismul intermediar, 1 283
— — utilizarea izotopilor radioactivi, 284
— lipidelor, 1 298
— — rolul ficatului, 1 304
— proteinelor, 1 308
Metamielocitul, 681
Metanefrinele, 1 400
Metarteriola, 1 120
Metatrombina, 736
Methemoglobina, 1 037
Methemoglobinemia, 1 071
Metionina, 1 204, 1 305, 1 306, 1 307
Metoda Ashby, 671
— Chinard, 1 087
— Cohn de fracționare a plasmei, 717
— crioscopică, 1 122
— Fick directă, 926
— Gaertner, 887
— gazelor radioactive inerte, 952
— Gibbs, 952
— Kety și Schmidt, 951
— Kjeldahl 717
— Moone și Van Slyke, 717
Mezopallium, 641
Miastenia gravă, 180, 183
— — mecanisme patogenice, 184
Microelectrozii, 617
Microorganismele tractului digestiv, 1 214
— — — Aerobacter aerogenes, 1 214
— — — Clostridium Welchii, 1 214
— — — Escherichia coli, 1 214
— — — Lactobacillus bifidus, 1 214
— — — sinteza de vitamine, 1 215
Micțiunea, 1 222
— controlul encefalic, 1 224
Mieloarhitectonia scoarței cerebrale, 345
Mieloblastul, 667, 681
Mielocitul, 681
Mielograma, 668
Migrarea clorului, 1 024
Miliambert, 563
Miliechivalentul, 694
Milimicronul, 562
Milimolul, 694
Mineralocorticoizii, 1 388, 1 390
Minimul separabil, 578
Minimul vizibil, 578
Minut-volumul, 992
— — efectiv, 1 031
MIO, 498
Miocardul, modificările contractilității, 918
Miofibrile, dispoziția probabilă a filamentelor, 154
Miofilamentele, 151
Miograma mușchiului miotonic 185
Miopia, 551, 578
Miotonia 184
Miozina, 151
Mirosul, căile olfactive, 501
— pragurile, 498
— testarea la animale, 498
— — — — metoda discriminării, 498

Mirosul, testarea la animale a reflexului condiționat, 498
Mișcarea pasivă, 448
— — apreciere, 425, 426
— voluntară, relație cu calea piramidală, 372
Mișcările adversive, 367
— de orientare, 368
— ionilor, 35
— ochilor, 366
— pendulare, 1 166
— peristaltice, 1 164
— respiratorii, 1 001
— — accesorii, 1 004
— — ale plămînului, 1 004
Mixedemul, 1 416
Modalitatea senzorială, 406
Modele de organ de simț, 416
Model nervos neliniar, 1 056
Modificările mecanice în contracția musculară, 156
— structurale în contracția musculară, 151
Molaritate, 694
Momentul dipolar, 135
Monoblastul, 667
Monocitele, 682
Monoiodotirozina, 1 412
Monozaharidele, 1 291
Morula, 1 460
Motivația, 636
Mucinele, 1 172, 1 187
Mucoasa olfactivă, 497
— — proiecție în bulb, 500
Mucopolizaharide, 1 416
Mucusul, 1 183
— secreția, 1 183
Murmurul sistolic, 850
Muscarina, 1 167
Mușchi abdominali, inervație, 1 041
Mușchii albi, 159
— inspiratori, 1 003
— intercostali, inervație, 1 041
— lenți, 159
— netezi, 175
— — cu unități multiple, 175, 180
— — viscerali, 175, 177
— rapizi, 159
— roșii, 159
— scaleni inervație, 1 041
— sternocleidomastoidieni inervație, 1 041
— striați comparație cu cei netezi, 175
— tensiune de contracție, 166
Mușchiul cardiac, 175, 746
— — potențialul de membrană și contracție, 176, 177
— — proprietăți fundamentale, 766
— ciliar, 548
— compresor al uretrei, 1 222
— detrusor — — , 1 222
— neted arterial, 892
— — venos, 892
— — potențialul de membrană și contracția, 176, 179
— scheletal, relația lungime—tensiune, 163
— — — sarcină-scurtare, 164
— — — sarcină-viteză maximă, 164
— sincițial, 175
— striat, potențial de membrană și contracția sa, 176, 177
— tensor al timpanului, 515
— ultrastructură, 151
— ventricular, viteza de conducere, 782

N

Nașterea, mecanismul ei, 1 463
Nefronul, 1 080
Neocerebelul, 389
Neocortexul, 343
Nervii carotidieni, 1 067
— Cyon vezi nervi depresori
— depresori, 1 067
— Hering vezi nervii carotidieni
— pelvieni, 479, 505, 1 216
— periferici structură, 127
— „tampon", 902
Nervul coada timpanului, 1 169, 1 170, 1 171
— facial, 450
— glosofaringian, 450, 494
— optic, 571, 599
— presacrat, 1 217
— spinal, 450
— trigemen, 449
— — corelații clinice, 450
Nervul vag, 450, 479, 504
Neurectomia, 479
— hipogastrică, 479
Neurohipofiza, activitate hormonală, 1 350
— controlul secreției, 1 351
— efectele ablației, 1 334
— influența asupra secreției de adrenocorticotrofină, 1 397
Neuronii de asociație intraretinieni, 573
— olfactivi, secundari, 500
Neuronul de legătură, 194
— eferent vezi neuronul motor
— fuziform, 270
— motor, 71
— — eteronim, 210
— — omonim, 210
— postganglionar, 305
— preganglionar, 305
Neuropatia periferică, 441

Neutrofilele, 681
Nevralgia de trigemen, 450
Nevraxul, flotabilitatea lui, 1 137
Nevromul, 133
Nevroza experimentală, 626
Nictalopia, 568
Nistagmusul, 300
— orizontal, 300, 302
— postrotator, 292, 300
— rotator, 300
— spontan, 300
— vertical, 300
Nociceptorii, 408
— reflexului de tuse, 1 043
Nodulul atrio-ventricular, 748, 773
— — — — trecerea impulsului prin el, 776
— Keith şi Flack, 747
— sino-atrial, 179, 316, 747, 912
— Tawara vezi nodulul atrio-ventricular
Noradrenalina, 859, 908, 1 399, 1 400
— acţiune fiziologică, 1 401
— — — cordul, 1 402
— — — metabolismul glucidic, 1 403
— acţiune fiziologică musculatura netedă, 1 403
— — — sistemul vascular, 1 402
Norepinefrina vezi noradrenalina
Norleucina, 1 204
Normoblaşti, 669
Norsecretina, 1 201
Nucleii mezencefalici, 352
— septali, 641, 645
— — efectele extirpării, 646
— supraoptici, activitate secretorie, 1 352
— talamici, 453
— — ai liniei mijlocii, 453
— — anteriori, 453
Nucleii talamici arcuat vezi nucleul talamic ventral postero-medial
Nucleii talamici corpul geniculat lateral, 453
— — — — medial, 453
— — cu conexiuni subcorticale, 453
— — cu proiecţie talamocorticală specifică, 454
— — de asociaţie, 454
— — de releu cortical, 454
— — dorsolateral, 453
— — dorsomedial, 453, 623
— — intralaminari, 453
— — lateral posterior, 453, 623
— — mediali, 453
— — nespecifici, 620
— — posteriori, 453
— — proiecţiile lor, 453
— — pulvinarul, 453, 623
— — specifici, 620
— — ventral anterior, 453
— — — lateral, 453
— — — posterolateral, 453
— — — posteromedial, 496
Nucleul amigdalian, 640, 645
— — bazolateral, 641
— — efectele excitării, 645, 646
— — — extirpării, 646
— bazilar extern, 353
— caudat, 378
— — efectele extirpării, 624
— cuneat extern, 461
— dinţat, 388
— facial, 289
— intermediar Cajal, 353
— lenticular, 378
— roşu, 289, 352, 378
— spiral, 522
— subtalamic, 378
— tractului solitar, 495
Numărul lui Reynolds, 849

O

Obezitatea hipotalamică, 1 254, 1 279
— metabolică, 1 279
Ochiul, 540
— axele de rotaţie, 594
— coordonarea muşchilor, 595
— defecte optice, 550
— emetrop, defecte optice, 550
— inervaţia parasimpatică, 308
— — simpatică, 308
— instrumente de examinare, 558
— mişcările lui, 593
— redus, 545, 550
— secţiunea orizontală, 541
— segmentul anterior, 548
— triada de fixare a privirii, 595
Ocitocina, 332
Oftalmometrul, 558
Oftalmoscopul, 558
Oftalmoscopul, dispozitivul de lentile, 559
— mersul luminii, 559
— principiu, 558
Olfacţii, 448
Oncometrul, 893
Operaţia de fenestrare Lempert, 532
Operaţiile „psihochirurgicale", 627
Opsonizarea, 686
Ora serrata, 596
Organele otolitice, 298
— pelviene, inervaţie parasimpatică, 311
— — — simpatică, 311
Organul Corti, 521
— — celulele ciliate, 522
— — — piliere, 523
— vestibular vezi labirintul
Oripilaţie, 1 269

Ornitina, rol în sinteza ureei, 1 315
Ortostatismul, 293, 393
Osmometrul, 697
Osteita fibrochistică, vezi boala Recklinghausen
Otoscleroza, 532
Ovarul, 1 443
— reglarea funcției în cursul ciclului menstrual, 1 455
— relație cu hipofiza — — — — 1 456
— structura microscopică, 1 444
— teaca externă, 1 444
— teaca internă, 1 444
— transplantarea, 1 443
Ovocitele, 1 444
Ovulația, 1 453
— momentul, 1 454
Oxicorticoizii 11- 1 384, 1389
— acțiunea lor, 1 391
Oxidarea β- a acizilor grași, 1 301
Oxidarea-reducerea, procesul de, 1 288
Oxidaza, 1 288
Oxidările biologice, 1 231
— — mecanism, 1 289
Oxidul de deuteriu, 1 117
Oxigenul, alimentarea țesuturilor, 1 025
— alveolar, vezi respirația, 1 061
— coeficientul de utilizare, 1 025
— conținut în sînge, 1 020
— curba de disociere, 1 020
— — — — efectul CO_2, 1 022
— — — — — pH, 1 022
— — — — — temperaturii, 1 021
— — — — forma ei, 1 021
— toxicitate, 1 038
— transportul lui în organism, 1 020
— utilizarea terapeutică, 1 037
— valoare calorigenă, 1 240
Oxihemoglobina, 714, 1 020
— curba de disociere, 1 020
Oximetrul Millikan, 715

P

Paleocerebel, 389
Paleotalamus, 453
Palestezia, 427
Palesteziometrul, 448
Pancreasul, 1 357
Pancreozimina, 1 195, 1 200
— mecanism de acțiune, 1 196
Panta critică a excitantului, 413
Papila optică, 599
Papilele renale, 1 079
Paraganglionii, 1 399
Parahormonii, 1 324
Paralizia agitantă vezi boala Parkinson
— periodică familială, 180
— spastică, 369
— voluntară, factori ce o influențează, 372
— — — — — — gradul ablației corticale, 372
— — — — — — intervalul dintre operații, 372
— — — — — — îngrijirea postoperatorie, 373
— — — — — — poziția filogenetică, 372
— — — — — — vîrstă, 373
Paraplegia, 278
Pata oarbă, 599
Patul splanhnic, 887
— vascular, 853
— — curbele debit-presiune, 854
Pedunculul mamilar, 326
Pepsina, 1 159, 1 179, 1 187, 1 289
— secreția, 1 182
Pepsinogenul, 1 182
Peptidaze, 1 285, 1 287
Peptidele, 1 308
Percepția spațială, 545
Percepțiile, 406
Peretele capilar, 966
Perioada de excitație, 80
— „jiffy", 59
— protodiastolică, 756
— refractară, 81, 108
— — absolută, 81, 125
— — relativă, 81, 125
— subnormală, 125
— supranormală, 125
Permeabilitatea capilară, 971
— — gradientul ei, 974
— — influența compoziției ionice a mediului, 976
— — — hipoxiei, 974
— — — histaminei, 976
— — — temperaturii, 976
— — ipoteza Starling, 971
— — în șocul traumatic, 977
— — substanțe chimice specifice, 976
— — variații, 974
Peroxidaza, 1 288
Persistența canalului arterial, 763
pH-ul definiție, 703
— intern și volumul celular, 65
— intracelular, 64
— sanguin, determinare, 703
Pia mater, 1 136
Picioare terminale, 203
Pierderea insensibilă de apă, 1 126
— sensibilă de apă, 1 270
Pilocarpina, 1 186
Pilorul, 1 156, 1 190
Piramidele bulbare, 349
Piramidotonia bulbară, 370
Piridinoproteine, 1 286
Pirofosfataze, 1 289

Pirozis, 487
Pituicitele, 1 332
Pituitrina vezi hormonul ocitocic
Placa terminală musculară, 150, 168
— — — — receptorii, 170
Planșa Fox, 428
— Lancaster-Regan, 554
Plasma, 661
— conținutul în proteine, 699
— presiunea coloidosmotică, 698
— separare, 845
— volumul relativ, 661
Plasmina, 740
Plasminogenul, 740
Plăcile Peyer, 984
Plămînii, 990
— amestecul de gaze, 1 005
— capacitatea funcțională de rezervă, 1 005
— constanta de difuziune, 1 018
— determinarea funcției lor, 997
— funcție mecanică, 992
— inervația parasimpatică, 310
— inervația simpatică, 310
— mișcări respiratorii, 1 004
— modificări de volum, 992
— presiunea, 993
— — parțială și schimburile gazoase, 1 015
— relații presiune-volum, 996
— schimburile gazoase, 1 016
— teste clinice, 997
— viteza fluxului de aer, 993
— zona externă, 1 004
— — hilară, 1 004
— — intermediară, 1 004
Pletismografia, 893
Pletismograful, 893
Plexul hipogastric inferior, 1 216
— — superior, 1 217
— mienteric Auerbach, 1 158, 1 166, 1 175
— submucos Meissner, 1 158
Plexurile nervoase intestinale, 1 157
Pneumotoraxul, 995
Poikilocitoza, 676
Poliomielita anterioară acută, 180, 181
Polipneea, 1 002
Polizaharidele, 1 291
Pompa de sodiu, 51
— — sodiu-potasiu 56, 1 099
— — — — generarea potențialului de membrană, 58
Porul gustativ, 492
Postdescărcarea, 355
— talamică, 618
Postimagini, 585
— negative, 585
Postpotențialele, 122
— caracteristici, 123
— și excitabilitatea, 125
— negative, 123
— pozitive, 123
Potasiul, ionii, 34, 49
Potasiul, ionii, distribuție, 57
— plasmatic, 826
— potențialul de echilibru, 49
— transportul tubular, 1 102
Potențialele de acțiune ale nervului auditiv, 528
— evocate corticale, 458, 616
— — — primare, 617
— — — secundare, 618
Potențialul bifazic compus de acțiune, 114
— celulei în repaus, 138
— — — — activitate, 139
— centrului de comandă, 179
— compus de acțiune, 113
— — — — componență, 117
— — — — reconstituire din date histologice, 122
— de acțiune, 70, 72, 74, 83, 96, 102
— — — efectul sodiului, 82
— — — pragul, 74, 97
— — — propagare, 74, 105
— — — al celui de al VIII-lea nerv cranian, 527
— — — — fibrei musculare, 174
— — — — mușchilor viscerali, 178
— — — — — — intestinul subțire, 179
— — — — — — uterul, 179
— — — — mușchiului cardiac, 178
— — — — — — faza de platou, 178
— — — — — miotonic, 185
— — — transmembranic, 134
— de clampare, 98
— — demarcare, 115
— — echilibru, 33, 56, 72
— — — calculare, 63
— — — factori determinanți, 62
— — leziune, vezi potențialul de demarcare
— — membrană, 72
— — — în fibra musculară curarizată, 172
— — — și contracția, mușchiul cardiac, 176, 177
— — — — — — neted, 176, 179
— — — — — — scheletal, 176
— — — — potențialul de acțiune, 81
— — repaus, 33, 72
— — — DC, 527
— — vîrf compus, sinteza lui, 121
— electric, 42
— electrochimic, 48
— generat de propagarea fronturilor de undă, 142
— — — un strat dipolar, 135
— — — — — — calculul lui, 137
— — — — — — derivația lui, 136
— într-un volum conductor, 133, 141, 143
— limită, 172
— microfonic cohlear, 527

Potențialul monofazic compus de acțiune, 116
— „pacemaker", 316
— plăcii terminale, 171
— — — efectul înlocuirii NaCl cu zaharoză, 172
— — — generat direct, 174
— — — — indirect, 174
— transmembranar, 136, 138
PPSE vezi sinapsa
PPSI vezi sinapsa
Pragul a două puncte, 429
— de excitație electrică, 119
— pentru căldură, 419
— — durere, 419
— potențialului de acțiune, 74
Pregnandiol, glucuronat monosodic de, 1 446, 1 447, 1 451, 1 465
Pregnantriolul, 1 388, 1 447
Pregnenolona, 1 395, 1 447, 1 465
— acțiune gametogenă, 1 492
Precursorul tromboplastinei plasmatice, 733
Prednisolon, 1 389
Prehensiunea forțată, 297
Preparatul bulbospinal, 293
— decerebrat, „cronic", 323
— decorticat, efectul substanțelor estrogene, 639
— Houssay, 1 348
— inimă-plămîn, 832, 913, 921
— mezencefalic, 295
— spinal superior, 238
— talamic, 295
Prepotențialul centrului de comandă vezi potențialul centrului de comandă
Presiunea arterială 872
— — acțiunea factorului hidrostatic, 836
— — din creier, 835
— — — picioare, 835
— — efectul gravitației, 878
— — influența vîrstei, 877
— — în excitații, 877
— — în prima lună, 877
— — în stări emoționale, 877
— — înregistrarea tipică cu manometrul cu mercur, 874
— — la naștere, 877
— — — om, 876
— — — pubertate, 877
— — metodă clinică de evaluare, 875
— — — directă de evaluare, 873
— — — indirectă de evaluare, 875
— — — palpatorie de evaluare, 876
— — sistemică, 919
— capilară, 973
— — totală, 971
— — coloidosmotică, 698, 1 120
— — și echilibrul Donnan, 699
— critică de închidere, 854, 855, 859
— curbură-tensiune, la vasele sanguine, 856
— de flux zero, 854
Presiunea de relaxare, 996
— diastolică, 750, 866, 876
— din atriul drept, 887
— — — — măsurare, 887
— efectivă de umplere ventriculară, 916
— hidrostatică, 834, 1 120
— interstițială, 1 121
— — diferențe regionale, 1 121
— intracraniană, creșterea ei, 1 141
— intraoculară, 556
— intrapulmonară, 993
— intratoracică, 916, 930, 935, 993, 994
— — influență asupra presiunii arteriale, 935
— intrauterină, 943, 944
— intraventriculară, 916
— în aortă, 856, 857, 877
— — arterele mari, 856
— — — mici de distribuție, 856
— — arteriole, 856, 871
— — capilare, 856, 871
— — hemodinamică, 860
— — vena cavă, 856, 857
— — vene, 856
— — venule, 856
— la extremitatea arterială a circulației, 864
— — — venoasă a circulației, 864
— laterală, 874
— masivă, 448
— motrice, 854, 860
— oncotică vezi presiunea coloidosmotică
— osmotică efectivă, 1 222
— profundă, 423
— sistolică, 750, 866, 876
— superficială, 423
— terminală, 874
— transmurală, 854, 855, 860
— ușoară, 448
— venoasă, 883
— — gradientul de presiune, 884
— — în circulația sistemică, 883, 887
— — — insuficiența cardiacă, 889
— — — ortostatism, 885
— — — vena bazilară mediană, 888
— — la mînă, 886
— — — omul în repaus, 884
— — — — — relaxare maximă, 884
— — — picior, 886
— — pulmonară, 934
— — variații normale, 888
Presiunile parțiale ale gazelor, 1 012
— — — — din lichide, 1 012
— — vaporilor, 1 012
Presoceptorii, 1 067
Presubiculum, 641
Prezbiopia, 549, 553
Primitori universali, 678
Principiul Avogadro, 1 011
— Bernouilli, 851

— Fick, 925, 1 030, 1 088
— Stewart, 926
— sifonului, 837
Proaccelerina vezi factorul V
Procaina, 1 202
Procedeul Shock-Hastings, 711, 713
Proconvertina vezi factorul VII
Proenzimele, 1 161
Proeritroblastul, 667, 668
Profibrinolizina vezi plasminogenul
Progesteronul, 908, 1 386, 1 446, 1 465
— metaboliți, 1 446
Progestinele, 1 447
— determinare biologică, 1 447
Proiecțiile corticale ale fibrelor vegetative, 505
— talamocorticale, 343
Prolanul vezi gonadotrofina corială
Prolactina vezi hormonul lactogen
Prolimfocitul, 682
Promegacariocitul, 686
Promielocite, 681
Promonocitele, 682
Propagarea bidimensională a excitației, 176, 177
— tridimensională — — , 176, 177
Propiltiouracilul, 1 425
Proprioceptorii, 407
Proprioceptia, 425, 448
Prostigmina, 171
Prostata, 1 477
Protamininsulina, 1 359, 1 371
— efect asupra glicemiei, 1 359
Protanopia, 588
Proteinazele, 1 160, 1 285, 1 287
Proteinele, 1 159
— căldura de ardere specifică, 1 233
— celulare, 695
— constituenți, 1 308
— funcție, 1 312
— greutate moleculară, 1 308
— oxidare, 1 241
— plasmatică, 696, 715
— — albuminele, 716
— — concentrație, 717
— — determinare, 717
— — fibrina, 716
— — globulinele α, 716
— — — α_2, 716
— — — β, 716
— — — γ, 716
Proteinele plasmatice greutate specifică, 717
— — — — calcularea concentrației de hemoglobină, 718
— — — — — hematocritului, 718
— sinteză, 1 309
— sîngelui, 713
— tisulare, 1 308
— transformare în glucoză, 1 313
Proteinele, transformare în grăsime, 1 315
Protodiastola, 756
Protuberanța cerebrală, 1 046
— — activitate electrică, 1 050
— — excitare electrică, 1 046
— — înregistrare electrică, 1 049
— — secțiune transversală, 1 047
— — — — după vagotomie, 1 048
Protrombina, 723
— deficiența, 727
— — asociată cu deficiența de factorul VII, 727
— măsurare, 726
— transformarea în trombină, 723
— — — — teoria clasică, 723
Protrombinaza, 726
Pruritul, 470, 472
Pseudoglobulinele, 715
Pseudograviditatea, 1 457
Pseudohermafroditismul, 1 489
Pseudohermafroditi masculi, 1 463
Pseudoturbare, 324
Ptialina, 1 159, 1 172
Pubertatea, 1 458
Pulmotoare, 1 007
Pulsul arterial, 878
— — central, 881
— — contur în diferite părți ale aortei, 881
— — deformare, 881
— — forma, 879
— — în arteriole, 889
— — — condiții fiziologice, 882
— — — — patologice, 882
— — — insuficiența aortică, 882, 883
— — — stenoza aortică, 882
— — înregistrarea presiunii, 878
— — periferic, 881
— — porțiunea diastolică, 881
— — — sistolică, 880
— — radial, 880
— — subclavicular, 880
— — viteza, 878, 879
— Corrigan, 882
— hepatic, 889
— venos, 889
— — în venele jugulare, 889
— — unde negative, 889
— — — pozitive, 889
Puncte vasomotorii corticale, 368
Puncția măduvei sternale, 667
Pungi gastrice, 1 184
Pupila, 555
Purpura, 977
— vizuală vezi rodopsina
Putamen, 351, 378
Putrescina, 1 213

Radianul, 134, 135
Rahitismul, 1 436
Rampa medie, 521
— timpanică, 521
— vestibulară, 521
Randamentul motor, 1 261
Raportul albumine/globuline, 696
— clearance, 1 086
— — al potasiului, 1 102
— — — ureei, 1 079, 1 096
— dintre calciu şi fosfor în alimentaţie, 1 437
— schimbului respirator, 1 014
Răspunsul cardiovascular coordonat, 921
— de recrutare, 619
— — — baza lui nervoasă, 619
— de trezire, 620
— dominator scotopic şi fotopic, 586
— dublu la durere, 440
— — — — blocajul prin asfixie, 440
— — — — — — cocaină, 441
— — — — studii psihologice, 440
— electric şi mecanic în muşchiul scheletal, 158
— modulator, 586
— muscular, modificările care îl însoţesc, 151
— nervului în mediu izolator, 144
— — înregistrat în volum, 144
— unei singure unităţi corticale, 616
Răul de accelerare, 509
— — mişcare, 509
Reabsorbţia tubulară, 1 082, 1 090
Reacţia cromafină, 1 400
— de accelerare, 292
— — alarmă, 1 393
— — alungire, 261, 369
— — aşezare, 298, 427, 460
— — sărire, 298, 460
— în „lamă de briceag", 261
— magnet, 294
— Porter-Silber, 1 385
— pozitivă de sprijin, 294
— trombină-fibrinogen, 722
Reacţii autonome prin excitarea cortexului motor, 368
— capilare, 968
— posturale corticale şi cerebrale, 297
— statice generale, 292, 294
— — intersegmentare, 294
— — locale, 292, 293
— — segmentare, 292, 294
— vasculare cutanate, 969
— — în inflamaţie, 970
Receptorii corpusculului Golgi, 256
— de distanţă vezi teleceptorii
— de întindere, 254, 258
— — — ai plămînilor, 1 043
— — — — venelor mari, 1 043
Receptorii de volum, 1 398
— din muşchi, 251
— — tendoane, 251
— fusului muscular, 256
— gustativi, 492
— plăcii terminale, 170
— proprioceptori, 247
— specifici de culoare, 586
Recrutarea organelor terminale, 412
— unităţii motorii, 166
Recuperarea forţei voluntare, 372
— — — mecanisme, 373
Reflexe abdominale, 273, 369
— autonome, 280, 305
— cutanate, 273
— chemoceptoare aortice, 1 068
— — carotic, 1 068
— — rol în respiraţie, 1 069
— de atitudine vezi reacţiile statice
— — deglutiţie, 1 256
— — extensiune, 280
— — masticaţie, 1 256
— — redresare, 295
— — — ale cefei, 297
— — — ale corpului cu acţiune asupra capului, 297
— — — — — — — — corpului, 297
— — — labirintice, 296
— — — optice, 296
— — smulgere, 242
— duodenocolice, 1 209
— funcţia lor, 237
— gastrocolice, 1 209
— labirintice de accelerare, 298
— — — — liniară, 300
— — — — unghiulară, 300
— Lovén, 946
— patologice, 273
— periostice, 272
— posturale, 369
— profunde, 272, 369
— pseudoafective, 649
— restabilirea lor, 279
— ritmice, producere, 241
— semnificaţie clinică, 272
— somatice, 305
— superficiale, 273
— tonice ale cefei, 294
— — labirintice, 295
Reflexul ahilian, 242
— axonic, 470, 946
— Babinski, 276, 279, 369
— Bainbridge, 904
— cremasterian, 273, 369
— cvadricepsului, 242
— de extensie încrucişat, 239
— de flexiune, 238, 279, 282
— — — cale aferentă, 239
— — — organizare sinoptică, 239
— — întindere, 245, 248, 269, 272, 273, 287, 289, 369, 374

Reflexul de întindere, controlul superior, 291
— — — impulsul aferent, 292
— — masă, 279
— — păşire, 240
— — prehensiune forţată, 297, 370
— — secusă, 250
— — tuse, 1 044
— extensor încrucişat, 293, 294
— fotomotor, 555
— — consensual, 555
— — direct, 555
— Hering Breuer, 1 044
— Hoffmann, 274
— mandibular, 242
— miotatic fazic, 272
— miotatic invers, 264, 272
— monosinaptic, 193, 218, 245
— — calea aferentă, 199
— multisinaptic, 218
— nociceptiv, 239
— parietoscheletal, 486
— Phillipson, 261
— plantar, 273
— Rossolimo, 369
— rotulian, 242
— static de întindere, 250
— tendinos, 238, 242, 245, 272
— tricepsului sural, 242
Regenerarea fibrei nervoase, 131, 132
Regiunea septală preoptică, efectul extirpării, 624
Reglarea cardiacă la animale intacte, 921
— — — — — în proba de efort, 922
— — — — — la schimbările de poziţie, 921
— vasomotorie, 891
Relaţia presiune-flux în marea circulaţie, 872
— tensiune-lungime, 857
Relaţii cerebelocerebrale, 399
Renina, 1 179, 1 187, 1 289
Reologia, 834
Repolarizarea, 103, 141
— etapele, 104
— ventriculară, 789
Reprezentarea respiratorie corticală, 1 046, 1 441
Reproducerea la sexul feminin, fiziologie, 1 441
— — — masculin —, 1 474
Respiratorul Drinker, 1 008
Respiraţia, 989
— abdominală, 1 002
— analiza generală, 1 055
— apneustică, 1 048
— artificială, 1 007
— — „gură la gură", 1 007
— — metoda Schäffer, 1 007
— — şi echilibrul acidobazic, 1 026
— — tehnica Holger-Nielsen, 1 007
— Biot, 1 048
Respiraţia costală, 1 002
— efectele presiunii scăzute de CO_2, 1 063
— hipoxică cronică, 1 064
— influenţa acidozei metabolice, 1 066
— — alcalozei metabolice, 1 066
— — concentraţiei ionilor de hidrogen, 1 065
— — efortului, 1 071
— — scoarţei cerebrale, 1 073
— mecanismul de acţiune al CO_2, 1 065
— pragul CO_2, 1 063
— reflexe chemoceptoare, 1 068, 1 069
— reglare chimică, 1 060
— — — rolul CO_2, 1 060
— — — — O_2, 1 061
— reglare nervoasă, 1 040, 1 054
— — — mecanisme nervoase centrale, 1 045
— — — — — — bulbul, 1 046
— — — — — — protuberanţa, 1 046
— — — — — — scoarţa cerebrală, 1 045
— — — — — — — — aria Broca, 1 045
— — — — — — — — — aria limbică, 1 045
— — — — — — — — — aria olfactivă, 1 045
— — — — — periferice, 1 041
— — — — — — căi aferente, 1 043
— — — — — — descărcare aferentă, 1 041
— sistemul oscilator, 1 054
— variaţia sensibilităţii faţă de CO_2, 1 063
Reticulocitele, 669, 676
Retina, activitate electrică, 575
— anatomie funcţională, 571
— baza nervoasă a interacţiunii ariilor, 572
— căile vizuale centrale, 599
— celulele bipolare, 571
— ciclul fotochimic, 569, 570
— — — faza fotodinamică, 571
— — — — termolabilă, 571
— fenomene de facilitare, 577
— — — sumaţie, 577
— — inhibitoare, 576
— fibre de aplicare, 576
— — — întrerupere, 576
— — mixte, 576
— funcţia ei, baza nervoasă, 571
— mărimea cîmpului receptor, 574
— modificări de potenţial, 575
— variaţii regionale, 573
Retinoscopul, 558
Retractozim, 740
Retracţia cheagului, 732, 740
Reverberaţia în funcţia scoarţei cerebrale, 346
Rezerva alcalină, 708

Rezerva cardiacă, 926
Rezervele de energie, reglare, 1 276
— — — natura lor, 1 276
— — glucide, 1 277
— — lipide, 1 278
— — — reglare nervoasă centrală, 1 279
— — proteine, 1 278
Rezistența arteriolară, 893
— la curgere, 853
— longitudinală a unui axon, 89
— periferică, 866, 869, 870
— — a plămînului, 934
Rezistivitatea specifică, 89
Ridicătorii coastelor, 1 003
Rigiditatea, 369
— de decerebrare, 246, 288
— musculară prin leziuni viscerale, 485
Rinencefalul, 640, 641
— conexiuni, 640
— părțile sale, 642
Rinichiul, anatomie funcțională, 1 079
— dinamica lichidelor, 1 083
— funcție, prezentare sintetică, 1 082
Rinichiul, rol în echilibru acidobazic, 709
— structură macroscopică, 1 079
— — microscopică, 1 080
— terminologie, 1 078
— transportul tubular, 1 090
Ritmul alfa, 613
— — blocajul lui, 613
— bigeminat, 795
— cardiac, 868, 912
— — efectiv maxim, 928
— — reglare, 912
— — — nervoasă, 919
— de galop, 762
— nodal atrioventricular, 792
— — — inferior, 793
— — — mediu, 793
— — — superior, 793
— respirator, 1 053
— — geneza, 1 052
— sinuzal, 790
— spontan cerebral, 612
— trigeminal, 795
Rizotomia, 479
Rodopsina, 565, 569, 570, 577

S

Sacula, 298, 302
Saliva, 1 171
— compoziție, 1 171
— secreție, 1 171
Salvele corticale spontane, 619
— — — baza nervoasă, 619
Sarcina electrică, 41
Sarcomerul, 152
— contracția, 153
— fibrilar, 151
Sarcoplasma, 168
Saturația culorilor, 584
Sațietatea, 1 253
Sărurile biliare, 1 200, 1 214
— — circulația enterohepatică, 1 201
Scatolul, 1 213
Schimbul sodiu-potasiu, 53, 55
Schimburile energetice, reglare, 1 252
— gazoase din țesuturi, 1 024
— — ecuații, 1 026
— — pulmonare, 1 016
— — — factori care le reglează, 1 016
— — — permeabilitatea membranelor limitante, 1 016
— — — presiunea parțială, 1 016
— — — viteza, 1 016
— — simboluri, 1 028
Scindarea maculară, 606
Scizura calcarină, 603
— simiană, 605
Scleroza laterală amiotrofică, 180
Scoarța cerebrală, 342
— funcția motorie, 352
— — în general, 614
Scoarța cerebrală, structură, 343
— — — celule cu axoni ascendenți, 344
— — — — — — descendenți, 343
— — — — — — orizontali, 344
— — — — — — scurți, 343
— — — stratul celulelor fuziforme, 344
— — — — — piramidale mari, 344
— — — — granular extern, 344
— — — — — intern, 344
— — — — molecular, 344
— — — — piramidal extern, 344
Secretina, 1 195, 1 200
— mecanismul secreției, 1 196
Secreția gastrică, 1 178
— — controlul, 1 183
— — — faza cefalică, 1 183
— — — — gastrică, 1 184
— — — — intestinală, 1 185
— — de acid clorhidric, 1 179
— — — mucus, 1 183
— — — pepsină, 1 182
— — inhibante ale secreției, 1 186
— — metode de obținere, 1 179
— — neparietală, 1 183
— interdigestivă, 1 186
— intestinului subțire, 1 198
— — — reglare nervoasă, 1 199
— — — reglare umorală, 1 199
— pancreatică, 1 195
— — externă, 1 195
— — reglarea nervoasă, 1 195

Secreţia pancreatică, reglarea umorală, 1 195
— salivară, 1 169
— — mecanism, 1 171
— tubulară, 1 083, 1 090
Sector cortical, 457
Secţiunea căii spinotalamice, 461
— coloanei posterioare, 461
— lemniscului medial, 461
— măduvei spinării, completă, 281
— — — consecinţe, 279
— — — declanşarea funcţională, 282
— — — natura controlului superior, 281
— — — nivelul, 280
— — — transversă, 278
Secusa musculară, 150, 157
Segmentul S-T, 803, 807, 809
— subţire al ansei Henle, 1 081
— T-Q, 803
Semicecitatea, 601
Semiluna monooculară, 597
— temporală, 597
Semne extrapiramidale în hemiplegia capsulară, 371
— piramidale, — — — 271
Semnul Babinski, 279, 369
— Chvostek, 1 432
— Duroziez, 763
— Hoffman, 369
Semn local, 239
— Romberg, 393
Sensibilitatea a două puncte, 429, 430, 431
— articulară, 425, 448
— cutanată, 406
— diferenţiată, 408
— — baza nervoasă, 411
— dureroasă, 422
— — măsurare, 422
— epicritică, 436
— musculară, 425, 448
— profundă, 424
— — examen clinic, 426
— protopatică, 436
— restantă, 436
— tendinoasă, 425, 428
— vibratoare, 427, 462
Senzaţiile, 406
— clasificare, 407, 408
— — clinică, 407
— — lui Sherrington, 407
— cutanate, 407
— — neurohistologia, 409
— de cald, 407
— — culoare, 584
— — durere, 407, 420
— — — profundă, 407
— — foame, 506
— — presiune profundă, 407
— — rece, 407
— — tact-presiune, 407
— organice, 407, 506
— osoase, 427
Senzaţiile profunde, 407
— proiecţia, 428
— somatice, 405, 408, 418
— — bază nervoasă, 434
— — localizare, 427
— speciale, 407
— superficiale vezi senzaţiile cutanate
— tactile, terminaţiile nervoase, 423
— termice, 418
— — pentru cald, 418
— — — rece, 418
— viscerale, 407, 408, 501
— — fibrele aferente reflexe, 502
— vizuale, 409
Septul interventricular, 785
Seria acromatică, 584
— cromatică, 584
— limfocitară, 682
— mielocitară, 681
— monocitară, 682
Serul, 661
Setea, 508
Sferocitele, 670
Sfigmomanometrul, 875
Sfincterul anal extern, 1 211
— — intern, 1 156, 1 211
— ileocecal, 1 156
— Oddi, 1 201
— piloric, 1 189
— precapilar, 1 120
— venelor hepatice, 938
Sfingomielinele, 1 299
Siderocitele 669
Simpatectomia, 478
— preganglionară, 320
Simpatina, 316, 1 400
— E, 908, 1 400
— I, 908, 1 400
Simţul muscular, 424
— poziţiei, 425, 426
Sinapsa, anatomie elementară, 202
— axodendritică, 204
— axodendrosomatică, 204
— axonul, 202
— axosomatică, 204
— colateralele recurente, 203
— conducerea într-un singur sens, 192
— conductibilitatea, 191
— conexiunile monosinaptice, 234
— convergenţa, 202
— dendritele, 202
— descărcarea repetată, 192
— discul axonic, 202
— divergenţa, 202
— excitabilitatea, 191
— excitaţia sinaptică, 228
— facilitarea, 206, 209, 211, 213
— funcţia, 193
— inervaţia reciprocă, 218
— inhibiţia, 193, 214
— inhibiţia în căile multisinaptice, 216
— — sinaptică centrală, 231
— înregistrarea intracelulară a neuronilor motori, 222

Sinapsa, latența, 193
— ocluzia, 209
— originea undelor de vîrf a neuronilor motori, 228
— pericarionul, 202
— potențarea posttetanică, 219
— potențialele de repaus de membrană, 223
— potențialul de acțiune, 225
— — de placă terminală, 230
— — postsinaptic de excitație, 228
— — — — inhibiție, 231
— procesul de transmisie, 192
— proprietăți, 191
— — speciale, 192
— susceptibilitatea, 193
— transmiterea impulsurilor presinaptice, 193
Sincițiu funcțional, 175
Sincopa, 889, 1 033
Sincronizarea electromiografică, 183
Sindromul Cushing, 1 394
— de dezechilibru, 392
— Horner, 318
— Klüver și Bucy, 647
— Menière, 302
— talamic, 464
Sintrofoblastul, 1 462
Sinusul carotidian, 324
— renal, 1 079
Siringomielia, 445
Sistemele de proiecție talamocorticale, 462
— oscilatoare, 1 054
— — aproape liniare, 1 054
— — liniare, 1 054
— — neliniare, 1 055
— senzoriale ale trunchiului cerebral, 449
Sistemul aferent trigeminal, 621
— antidiuretic, 1 125
— antinatriuretic, 1 125
— de conducere cardiac, 747, 773
— — — — specializat, 773
— difuz talamic vezi sistemul reticular talamic
— extrapiramidal cortical, 351
— — — fibre corticopalidale, 351
— — — — corticopontine, 352
— — — — corticoreticulare, 352
— — — — corticostriată, 351
— — — — corticotalamic, 352
— extrapiramidal, origine, 350
— fuzimotor, activitatea reflexă, 269
— limbic, 640
— nervos autonom, 304
— — — chirurgia lui, 319
— — — fibre adrenergice, 316
— — — — colinergice, 314
— — — hipersensibilitatea de denervație, 319
— — — mediatori, 315
— — — organizare, 306
— — — porțiunea parasimpatică, 306
Sistemul nervos autonom, porțiunea simpatică, 306
— — — reglare, 312
— — — transmiterea sinaptică, 313
— — nocifensor, 470
— Papez, 649
— periventricular, 326
— piramidal extraprecentral, 365
— — origine, 350
— portal hipotalamohipofizar, 332, 1 332
— reflex de întindere, 269
— respirator, 989
— reticular ascendent, 450
— — talamic, 619, 620
— vag-insulină, 1 191
Sistola atrială, 756
— electrică, 750, 775
— totală, 756
— ventriculară, factorii care influențează expulzia, 917
Sîngele, acțiunea tampon a CO_2, 707
— chimie fizică, 692
— compoziție chimică, 693
— concentrația ionilor de hidrogen, 703
— curba de absorbție a gazelor, 701
— distribuția ionilor între celule și plasmă, 700
— — substanțelor între celule și plasmă, 695
— echilibru acidobazic, 703
— — — devieri experimentale, 710, 711
— echilibru gazelor, 700
— — osmotic, 697
— elementele figurate, 659
— funcțiile lui, 660
— neutralitatea lui, rolul rinichiului, 709
— presiune osmotică totală, 697
— proprietăți generale, 659, 660
— proteinele, 713
— reacția, 703
— sistemele tampon, 704, 706
— starea de echilibru, 693
— „steady state", 693
— venos amestecat, 926
— viscozitate, 839, 842
— — absolută, 842
— — anormală, 844
— — dependentă de temperatură, 842
— — — — valoarea hematocritului, 842
— — — — viteza de curgere, 844
— — în tuburi foarte subțiri, 842
— — relativă, 842
Skiascopul vezi retinoscopul
Sodiul, absorbție intestinală, 1 205
— disponibil vezi „baza-tampon"
— efluxul de, 51, 54
— ionii, 34, 50
— — distribuția, 57
— marcat, 50
— plasmatic, 826

Sodiul, pompa de, 51
— schimburi active cu potasiu, 53
— transportul activ, 50, 52
— — pasiv, 51
— — tubular, 1 098
— — — activ, 1 098
Soluția de acid-citrat-dextroză, 679
— tampon, 704
Solațiile, proprietățile lor, 1 078
Solvat, 1 078
Solvent, 1 078
Somatotrofina, influența asupra rinichiului, 1 110
Somestezia, 408
Sonvelograful, 761
Spasmul carpo-pedal, 1 432
Spasticitatea, 369, 373, 374
Spațiile Virchow-Robin, 1 136
Spațiul de inulină, 1 124
— — — al creierului, 1 142
— mort anatomic, 1 006
— — fiziologic, 1 006
— — formula Bohr, 1 031
— — respirator, 1 006, 1 031
Spectrul de diametre al fibrelor nervoase, 129, 130
— fibrelor senzoriale, 438
— vizibil, 562
Sperma, compoziție, 1 477
Spermatogeneza, 1 475
— acțiunea hormonului foliculostimulator, 1 491
— acțiunea testosteronului, 1 492
— influența hipofizei, 1 491
Spermatozoizii, 1 475
— anormali, 1 481
— mecanismul transportului în tractul genital feminin, 1 464
— mobilitate, 1 476
— viabilitate, 1 476
— viteză de migrație, 1 476
Spirograma, 1 002
Spirometrie lobară, 1 006
Spirometru, 992, 1 005
Spuma de fibrină, 716
Stafilocoagulaza, 738
Starea de excitație vezi surexcitarea
— — imponderabilitate, 836
— — mișcare continuă, 1 261
— dinamică a constituenților corpului, 1 277
— emetropică, 546
— excitatorie centrală, 212
— ideală de refracție, 546
— „pseudoafectivă", 638
— tranzitorie, 58
Stenoza mitrală, 762
Steradianul, 135
Stercobilina, 1 213
Stercobilinogenul, 1 213
Stereoanestezia, 462
Stereognozia, 432, 448, 462
Sterilitatea masculină, 1 481
Steroidogeneza, 1 386
Steroizii naturali, 1 389
— reductori, 1 385
— sintetici, 1 389
Stetoscopul, 760
Stilbestrolul, 1 445
Stimularea substanței reticulare, influență asupra e.e.g., 621
Stimul maximal, efect asupra contracției musculare, 159
Stimul-prag, 97
— supramaximal efect asupra contracției musculare, 159
— vizual, 562
Stomacul, 1 178
— mișcări, 1 188
— — experiența lui Gisitzner, 1 188
— peristaltism, 1 190
— secreție, 1 178
— tonus, 1 190
— umplere, 1 256
Stopul cardiac, 829, 830
Strabismul, 595
— convergent concomitent, 595
— muscular, 595
Strangulația Ranvier, 84
Stratul dipolar, 135, 136
— receptiv al scoarței cerebrale, 345
Straturile eferente ale scoarței cerebrale, 345
Strălucirea aparentă, 564
Stress-ul biologic, 333
— și secreția de adrenocorticotrofine, 1 396.
Stria externă, 343
— gennari, 603
— terminalis, 326
Stromuhr vezi fluxmetrul
Substanța contractilă, 158
— fundamentală, acțiunea steroizilor corticali, 1 394
— — în mixedem, 1 416
— „H" ,969, 970
— neagră, 378
— vagală, 314
Substanțele tampon din sînge, 706
— — — — bicarbonatul, 706
— — — — fosfatul, 706
— — — — proteinele, 707
Sucroza, căldură de ardere specifică, 1 232
Sucul de apetit, 1 184
— gastric, 1 179
— — compoziție, 1 179
— — din regiunea fundică, 1 180
— — — — pilorică, 1 180
— — enzime, 1 179
— — proteine, 1 179
— pancreatic, 1 196
— — enzimele, 1 197
— — funcții, 1 196

Suflu Austin Flint, 764
— cardiac, 757, 762
— de cioonire, 764
Sulcus cinguli, 641
Sulfhemoglobina, 679
Sumaţia contracţiei musculare, 159, 160
Sunetul, 517
— dimensiuni fizice, 517
— — psihologice, 517
— înălţimea, 517
Sunetul, tăria, 517, 518
— timbrul, 518
Surditatea, 533
— centrală, 534
— de conducere, 533
— — percepţie, 533
— nervoasă, 533
— psihică vezi agnozie auditivă
Surexcitarea, 637, 654

Ş

Şanţul arcuat, 348
Şaua turcească, 1 331
Şocul cerebral, 284
— de condiţionare, 80
Şocul spinal, 279, 283, 323, 898
— — mecanisme de restabilire, 284
— — natura, 284
— test, 80

T

Tabesul dorsal, 441
Tact-presiunea, 422, 448
Tactul, 406, 407, 448
Tahicardia atrială, 791
— — paroxistică, 791
— paroxistică, 801
— sinuzală, 791
— ventriculară paroxistică, 795
Talamusul, 451
— natura homolaterală a proiecţiilor, 457
— nucleii, 453
— organizare topografică, 454
— proiecţia suprafeţei corpului, 455
— rol în senzaţie şi afectivitate, 463
Teaca de mielină, 84
Tehnica de clampare a voltajului, 83
— — condiţionare-testare, 80
Teleceptorii, 407
Temperatura bucală, 1 275
— corpului, 1 252
— — conţinutul de căldură, 1 263
— — mecanism de reglare, 1 253, 1 262
— — medie, 1 265
— — modificări, 1 269
— — şi viteza metabolică, 1 272
— — transferul de căldură, 1 264
— — — — — prin conducţie, 1 264, 1 265, 1 269
— — — — — — radiaţie, 1 264
— pielii, 1 265
— rectală, 1 275
Tensiunea de contracţie, 166
— interfasciculară, 917
Tentorium, 1 135
Teoria coagulării, 733
— controlului acidităţii gastrice, 1 189
— curarizării în miastenie, 184
— de condensare-β-oxidare, 1 303
— — convergenţă-facilitare, 484
— — convergenţă-proiecţie, 484
Teoria echilibrului de membrană Donnan, 698
— localizării auzului, 523
— lui Mac Kenzie, 483
— — Monro-Kellie, 952, 1 138
— — Starling, 971, 976, 980
— — Young-Helmohltz, 585
— rezonanţei, 523
— scurtcircuitului în acţiunea acetilcolinei, 174
— undei mobile, 523
Terminaţia centrală a lui Wilson, 772
Terminaţii nervoase libere, 409, 425
Termoreceptorii, 1 271
— centrali, 329
— cutanaţi, 329
Termoreglarea, 1 271
— rolul hipotalamusului, 1 271
— — sistemului nervos, 1 271
Termostatul hipotalamic, 329
Termostromuhr, 931, 932
Testele funcţionale pulmonare, 999
Testiculii, 1 476
— reglare hipofizară, 1 491
Testosteronul, 1 483, 1 484
— sediul de inactivare, 1 483
Testul Ascheim-Zondek, 1 460
— „bastonului şi platformei", 626
— consumării protrombinei, 735
— cu compasul, 448
— — diapazonul, 448
— „deget la deget", 426, 448
— degetului ascuns, 590
— Flack, 995
— formării de tromboplastină, 735
— fragilităţii capilare, 977
— — osmotice, 676
— Friedman, 1 460
— funcţiei de coagulare, 733
— generării de tromboplastină, 730
— lui Holmgren, 590
— pentru decelarea spoturilor, 448

Testul Queckenstedt, 1 140
— răspunsului întîrziat, 624
— „recunoașterii obiectelor obișnuite", 432
— „scrierii cifrelor", 430
— sensibilității la insulină, 1 293
— timpului de coagulare a sîngelui total, 734
— toleranței la glucoză, 1 293
Tetania, 1 432
Tetrac vezi acidul tetraiodacetic
Tiaminoproteine, 1 286
Timpul de conducere, în înregistrările în volum, 144
— — contracție, 158
— — — la diferiți mușchi, 159
— — evacuare pulmonară, 1 005
— unistadial de protrombină, 726, 735
Tiouracilii, efecte tireoinhibitorii, 1 425
Tiramina, 1 213
Tireotrofina, 334, 1 334, 1 337, 1 420, 1 422
— controlul secreției, 1 427
— — — influența hipotalamusului, 1 427
— efect asupra iodului plasmatic, 1 422
— — — — tiroidian, 1 422
Tiroxina, 1 412, 1 413, 1 416, 1 418
— efect asupra metabolismului bazal, 1 417
— formare în afara glandei tiroide, 1 413
Tirozina, 1 399
Tonusul arteriolar, 894
— — mecanism chimic, 894
— — — nervos, 894
— — reglare nervoasă, 895
— — — — fibre vasoconstrictoare, 895
— — — — — vasodilatatoare, 895
— — — — parasimpatică, 896
Tonusul arteriolar, reglare nervoasă simpatică, 896
— — — — somatică, 896
Topognozia, 427, 448, 462, 468
Toxice capilare, 977
Tractul digestiv, 1 154, 1 155
— — absorbția substanțelor alimentare, 1 161, 1 163
— — glandele mixte, 1 155
— — — mucoase, 1 154
— — — seroase, 1 154
— — inervația, 1 158
— — mișcările musculare mucoasei, 1 166
— — — pendulare, 1 166
— — motilitatea, 1 164
— — — integrare și control, 1 166
— — musculara mucoasei, 1 154
— — musculatura, 1 155
— — — metabolism, 1 167
— — peristaltismul, 1 164
— — permeabilitatea celulară, 1 161
— — ritmul tonicității, 1 165
Tractul digestiv secreția sucurilor digestive, 1 161, 1 162
— — segmentarea ritmică, 1 166
— — seroasa, 1 154
— — sfincterele, 1 156
— — structură histologică, 1 154
— — submucoasa, 1 154
— — vilozitățile, 1 154
— genital masculin, 1 476
— solitar, 494
Transaminaza, 1 312
Transferul ionilor prin membrana celulei, 1 123
Transfosforilaza, 1 287, 1 288
Transfuzia de măduvă osoasă, 680
Transglicozidaza, 1 287
Transmisia neuromusculară, 150, 168 172
Transpirația, 1 127
Transplantarea testiculilor, 1 482
Transportul maxim al acidului paraaminohipuric, 1 097
— — — glucozei, 1 097
— tubular, 1 090
— — activ, 1 091
— — de tip, A, 1 093
— — — — B, 1 093
— — diferența între tipul A și B 1 094
— — maxim, 1 092
— — — calcularea lui, 1 092
— — pasiv, 1 090
— — — total, 1 091
— tubular, pentru substanțele specifice, 1 096
— — principii, 1 090
— — substanțe transportate activ, 1 092
— — — — pasiv, 1 092
Travaliul, 1 233
— chimic, 1 233
— măsurare, 1 233
— secretor, 1 233
Tremuratul, 1 250, 1 265
Tremurătura ataxică, 399
— — intențională, 398
Triac vezi acidul triiodacetic
Trigliceridele acizilor grași superiori, 1 158
Triiodotironina, 1 412, 1 416
Trilul cardiac, 850
Tripsina, 738, 1 159, 1 161, 1 197, 1 289
Tripsinogenul, 1 161, 1 197
Triptofanul, 1 204
Tritanopsia, 588
Trofoblastul corionic, 1 462
Trombina, 722
Trombocitele, 661, 686
— dezvoltare, 686
— durata vieții, 688
— factori ce influențează formarea lor, 687
— fenomenul de expansiune, 687
— funcția, 688

Trombocitele, morfologie, 686
— numărul, 687
Trombocitemia, 687
Trombocitopenia, 687, 732, 739
Trombogenul vezi factorul V
Tromboplastina, 726
— formarea, 730
— sanguină, 728, 729
— testul generării, 730
— tulburări de coagulare prin deficiența ei, 730
Tromexanul, 728
Trompa lui Eustache, 516
Trunchiurile nervoase, proprietăți speciale, 112
Trunchiurile nervoase, proprietăți speciale metode de comparare, 112
Tuber cinereum, 1 331
Tuberculul olfactiv, 641
Tubii seminiferi, 1 475
Tubul renal, 1 080
— — distal, 1 081
— — integrarea funcțiilor lui, 1 108
— — proximal, 1 081
Tulburarea vederii „red-out", 837
Tulburări de coagulare, 730
Turnover, 1 016
Tusea produsă pe cale chimică, 1 044

Ţ

Ţesutul limfoid, 985
— — funcție, 985
Ţesutul Purkinje, 748

U

Ultracentrifugarea plasmei, 717
Ultramicroelectrod, 32
Ultrastructura mușchiului, 151
Umoarea apoasă, 557
Umplerea ventriculară, 916
— — contribuția contracției atriale, 917
— — faza de umplere lentă, 916
— — — — — rapidă, 916
— — presiunea efectivă, 916
— — rezistența la distensie, 916
Unda bifazică, 141
— D, 353
— de depolarizare, 141
— I, 353
— muzicală, 518
— P, 749, 766, 775, 807
— pulsatilă, 878
— — caracteristici, 879
— — deformare în tranzit, 881
— — forma, 879, 881
— — porțiunea diastolică, 881
— — — sistolică, 880
— — unda de ciocnire, 878
— — viteza, 878, 879
— Q, 785, 805
— — localizată, 809
— sinusoidală, 517
— sonoră, 517
— T, 750, 766, 803, 807, 809
— Traube-Hering, 901
Unda U, 766
— α, 613
— β, 613
— γ, 613
Unghiul minim de rezoluție, 578
— plan, 134
— — calcularea lui, 134
— solid, 134
— — calcularea lui, 134
— vizual, 545
Unitate motorie, 150, 165
— — coeficient de inervație, 165
— — tensiunea de contracție, 166
— — tensiunea medie, 165
— senzorială, 410
Ureaza, 1 289
Urechea internă, structură, 521
— mijlocie, oasele ei, 514
Ureea, sinteza și excreția, 1 315
— transportul tubular, 1 096
Uretra, sfincterul extern, 1 222
— — intern, 1 222
Urogastronul, 1 187
Ureterul, contracțiile Braxton-Hicks, 1 467
— — lui 1 467
— fiziologia musculaturii, 1 466
— influența estrogenilor, 1 466
— — pituitrinei, 1 466
— — progesteronului, 1 466
Utricula, 298, 302

Vaginul, fiziologie, 1 468
Valina, 1 204
Valvula aortică, 759
— mitrală, 759
— pulmonară, 759
— tricuspidă, 759
Vasa recta, 941, 1 082
Vasele capilare, 964
— — cimentul intercelular, 966, 967, 968
— — influența hipofizei, 969
— — peretele lor, 966
— — permeabilitatea, 971
— — răspunsul triplu, 969, 970
— — reacțiile lor, 968
— cerebrale, anastomoze precapilare, 954
— — arhitectură, 953
— — arterele terminale, 954
— — intervenție, 953, 954
— — — fibre vasoconstrictoare, 954
— — — — vasodilatatoare, 954
— — reacții față de presiune, 960
— — reglare neurogenă, 960
— chilifere, 981
— limfatice, 979, 1 203
— dispoziție și structură, 979
— periferice, inervație simpatică, 311
— sanguine, cilindrice, stabilitate, 859
— — comportament elastic, 857
— — închiderea critică, 859
— — presiunea, 853
— — rezistența la curgere, 860
Vasele Thebesius, 814
Vasopresina, 330, 908, 1 350, 1 351
— sinteza ei, 1 351
Vărsăturile, 1 189
— declanșare, 1 189
Văzul, 407
Vectocardiografia, 809
Vectocardiograma, 809
Vederea, 561
— baza fotochimică, 565
— binoculară, 596
— — aspectul spațial și al adîncimii, 598
— — cîmpul vizual, 597
— — puncte corespondente, 597
— — rivalitatea binoculară, 598
— — suprimarea imaginilor vizuale, 598
— colorată, 584
— — corelații clinice, 587
— — defecte congenitale, 590
— — — dobîndite, 590
— — legile ei, 584
— — teorii, 585
— conturului, 582
— — și nivelul de iluminare, 583
— distinctă, punctum proximum, 549
— — — remotum, 549
Vederea, funcțiile intensității, 564
— — — frecvența critică a fuziunii pentru licărire, 564
— — — pragul absolut, 564
— — — — de diferență, 564
— nivelurile superioare, 607
Vena cavă, 897
Venele, 883
— fibrele musculare, 883
— inervație, 897
— intratoracice, 885
— mezenterice, 897
— mușchilor, 897
— pereții lor, 883
— reglare nervoasă, 897
— rol în distribuirea sîngelui, 883
— superficiale, 897
Veninul de viperă Russell, 738
Ventilația alveolară, 1 031, 1 061
— — creștere prin consumul metabolic de oxigen, 1 031, 1 061
Ventriculul drept, 785
— stîng, 785
Vezica urinară, 1 216
— — automată, 1 223
— — automatism după secționarea spinală, 1 223
— — autonomă vezi vezica urinară descentralizată spinală, 1 223
— — corelați clinice, 1 223
— — descentralizată, 1 223
— — disfuncție, în tabes, 1 223
— — hipertonia, 1 221
— — hipotonia, 1 218
— — inervație aferentă, 1 217
— — — parasimpatică, 1 216
— — — simpatică, 1 217
— — — somatică, 1 217
— — neurogenă reflexă, 1 223
— — reflexă vezi vezica urinară automată
— — spinală hipertonică, 1 223
— — studiu clinic, 1 218
— — — de laborator, 1 218
— — tonusul, 1 218
— — — analiza fizică, 1 220
— — — teoria miogenă, 1 219
— — — — neurogenă, 1 219
Vezicula biliară, 1 156, 1 201
— — funcții, 1 202
Veziculele seminale, 1 477
Vilozitățile arahnoide, 1 144
Viscerele abdominale, inervație parasimpatică, 311
— — — simpatică, 311
Viscozimetrul, 842
Viscozitatea, 839
— apei, 839
— plasmei, 844
— sîngelui vezi sînge

Viscozitatea, Vitamina B_{12}, 673
— D, 1 434
— K, definiție, 727
— — sinteza, 1 215
— K_1, 728
Viteza de conducere nervoasă, 110
— — — — a fibrelor la naștere, 131
— — — — relați cu procesul de regenerare, 132
— — — — și diametrul fibrelor, 120, 121
— diminuării iodului tiroidian, 1 420
— electroforetică, 716
Vîrf-undă, 614
Voltajul, 42
Volumul apei din organism, determinare, 1 116
— — — — — metoda cu coloranți, 1 116
— celular, 62
— conductor, 113, 133
— — potențialele în, 133
— curent, 992
— diastolic, factorii care-l influențează, 915
Volumul diastolic, gradul de umplere, 916
— — viteza de umplere, 915
— expirator de rezervă, 992, 993
— inspirator de rezervă, 992
— lichidului extracelular, 1 117
— — intracelular, 1 119
— plasmei, 1 118
— — receptorii din atriul drept, 1 125
— pulmonar, 992, 993
— rezidual, 992, 993
— total al sîngelui, 664, 1 118
— — — — comparareа metodei plasmatice și celulare, 665
— — — — metode de determinare, 665
— — — — — — — — tehnica Askby, 665
— — — — — — — — — colorimetrică, 665
— — — — — — — — — cu eritrocite marcate, 665
— — — — — — — — — cu proteine marcate, 665
— — — — — — — — — directă a lui Welcker și Bischoff, 664

W

W — punct, 52

„Witzelsucht", 629

X

Xiloza, absorbție intestinală, 1 209

Z

Zaharoza, 1 158
— reabsorbția tubulară, 1 097
Zgomotele, 518
— atriale, 759
— cardiace, 756, 849, 876
— — al doilea, 757, 759
— — al treilea, 758
— — al patrulea, 759
— — anomalii, 761
— — audibilitatea, 759
— — cauzele, 756
— — dedublarea lor, 761
— — faza I, 876
— — — a II-a, 876
— — — — III-a, 876
Zgomotele cardiace, faza a IV-a, 876
— — primul, 756, 759
— — sisteme de decelare, 760
— circulatorii, 849
— Korotkow, 763, 850, 876
Zimogenii, 1 161, 1 197
Zona autonomă, 435
— de facilitare a lui Magoun și Rhines, 290
— — inhibiție a lui Magoun și Rhines, 290
— intermediară de suprapunere, 435
— reticulară de facilitare, 290
— — inhibitorie, 290
Zonula, 548

Redactor responsabil : dr. ALEXANDRU MINCU
Tehnoredactor : MARILENA NISIRIUS

Dat la cules : 08.06.1963. Bun de tipar : 28.11.1963. Apărut : 1963. Tiraj : 8.000 + 145 ex. legate. Hîrtie : velină ilustrații de 80 g/m², 700×1000/16. Coli editoriale: 133,04. Coli de tipar. 96,25. A.: 2889/1963. C.Z. pentru bibliotecile mari : 612. C.Z. pentru bibliotecile mici : 612.

Întreprinderea poligrafică Informația str. Brezoianu 23—25 București R.P.R., comanda 2775.

6